

胰岛素抵抗代谢评分的纵向水平 与新发心血管疾病风险正相关

张荷群, 李棋, 涂宏, 任宏强

遂宁市中心医院心血管中心, 四川 遂宁 629000

摘要:目的 探讨中老年人胰岛素抵抗代谢评分(metabolic score for insulin resistance, METS-IR)的纵向水平与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)及其亚型(心脏疾病和脑卒中)的关联。方法 基于中国健康与养老追踪调查(CHARLS)队列研究中 4 567 名参与者为研究对象。根据 2011 和 2015 年两次测量的 METS-IR 进行数据标准化,通过 K-means 聚类分析确定四个类别,同时计算累积 METS-IR 暴露水平。采用多因素 Cox 回归分析并控制潜在的混杂因素评估 METS-IR 与新发 CVD 的关联。限制性三次样立方样条分析评估累积 METS-IR 暴露与新发 CVD 风险的剂量-反应关系。亚组分析用于探讨不同性别和年龄分层间的关联异质性。采用时间依赖性受试者特征曲线(ROC)评估 METS-IR 对 CVD 的预测性能。结果 在为期三年的中位随访期中,共记录到 4 567 名参与者中发生 531 例 CVD。通过 Cox 回归分析发现,以 METS-IR 水平持续最低的类别 1 为基准, METS-IR 水平持续最高的类别 4 与新发 CVD 风险增加 77% 相关($HR=1.77$, $95\%CI: 1.24 \sim 2.52$), 其中心脏疾病的风险增加 67% ($HR=1.67$, $95\%CI: 1.10 \sim 2.54$), 脑卒中的风险则显著增加 117% ($HR=2.17$, $95\%CI: 1.31 \sim 3.59$)。此外,累积 METS-IR 暴露量与 CVD 风险之间呈现出显著的线性剂量-反应关系。ROC 曲线分析表明,累积 METS-IR 对 CVD 的预测效能最佳,曲线下面积为 0.613。结论 METS-IR 纵向水平持续升高与新发 CVD 风险增加相关,动态监测 METS-IR 水平对 CVD 的防治具有重要意义。

关键词:胰岛素抵抗代谢评分;胰岛素抵抗;心血管疾病;CHARLS

中图分类号:R54 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)15-2872-09

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202504283

The longitudinal levels of metabolic insulin resistance score are positively correlated with the risk of incident cardiovascular disease

ZHANG He-qun, LI Qi, TU Hong, REN Hong-qiang

Department of Cardiovascular Center, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

Abstract: Objective To investigate the longitudinal association between the metabolic score for insulin resistance (METS-IR) and the risk of cardiovascular disease (CVD) and its subtypes (heart disease and stroke) in middle-aged and older adults. **Methods** This study used data from 4 567 participants in the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) cohort. METS-IR levels measured in 2011 and 2015 were standardized, and K-means cluster analysis was used to classify participants into four categories (Class 1-4). Cumulative METS-IR exposure levels were calculated. Multivariable Cox regression models, adjusted for potential confounders, were used to evaluate the association between METS-IR and incident CVD. Restricted cubic spline analysis assessed the dose-response relationship between cumulative METS-IR exposure and CVD risk. Subgroup analyses explored heterogeneity by gender and age. The predictive performance of METS-IR for CVD was evaluated using time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Over a median follow-up of 3 years, 531 CVD events occurred among 4 567 participants. Cox regression analysis showed that compared to Class 1 (lowest persistent METS-IR levels), Class 4 (highest persistent METS-IR levels) was associated with a 77% increased risk of incident CVD ($HR=1.77$, $95\%CI: 1.24-2.52$), including a 67% increased risk of heart disease ($HR=1.67$, $95\%CI: 1.10-2.54$) and a significant 117% increased risk of stroke ($HR=2.17$, $95\%CI: 1.31-3.59$). A significant linear dose-response relationship was observed between cumulative METS-IR exposure and CVD risk. ROC curve analysis indicated that cumulative METS-IR had the best predictive performance for CVD, with an area under the curve (AUC) of 0.613. **Conclusion** Persistently elevated longitudinal levels of METS-IR are associated with an increased risk of incident CVD. Dynamic monitoring of METS-IR levels is important for the prevention and treatment of CVD.

Keywords: Metabolic score for insulin resistance; Insulin resistance; Cardiovascular disease; CHARLS

作者简介:张荷群(1980—),女,本科,主管护师,研究方向:心血管疾病的诊治、流行病学

通信作者:任宏强, E-mail: rhq1980@163.com

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是导致老年患者残疾和死亡的主要因素。随着全球人口老龄化的加剧,CVD 的高发病率和致死率使其成为公共卫生领域最严峻的挑战之一^[1]。在过去的 30 年(1990—2019),全球范围总 CVD 患病人数增加 92.3%(2.71 亿增至 5.23 亿),死亡人数增加 53.7%(1 210 万增至 1 860 万)^[2]。值得注意的是,以缺血性心脏病和缺血性卒中为代表的代谢性 CVD 导致了占比高达 85.1%的 CVD 死亡^[3]。因此,早期识别高危人群,通过制定有效防治策略进一步降低 CVD 的发病率和死亡率,对缓解 CVD 公共负担具有重大意义。

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指机体组织细胞对胰岛素的敏感性降低,从而导致糖代谢紊乱为特征的病理生理过程,被认为是 2 型糖尿病和 CVD 等代谢性疾病的核心发病基础^[4-5]。研究表明,由 IR 导致的高胰岛素血症可以加速脂肪酸的生成,引发血压和血脂代谢异常,加剧动脉粥样硬化^[6]。目前,高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术仍是评估 IR 水平的金标准,但由于其操作繁杂以及费用成本高,难以广泛推广^[7]。近年来提出的基于身体测量和常规生化参数计算的胰岛素抵抗代谢评分(metabolic score for insulin resistance, METS-IR),被认为是评估 IR 简单且稳健的指标,在临床和流行病学研究中显示出了潜在应用价值^[8-9]。尽管先前有研究探讨了 METS-IR 与 CVD 的联系,但多聚焦于基线水平与 CVD 的横断面关联,缺乏对 METS-IR 纵向水平的相关研究。这削弱了基于 METS-IR 早期评估 IR 策略的有效性,因此需要进一步探索和验证。

基于目前研究现状存在的缺漏,本研究通过分析中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)的数据,旨在研究 45 岁及以上人群中 METS-IR 的纵向和累积暴露水平与 CVD 发病率的关联。

1 资料与方法

1.1 研究人群 数据来源于 CHARLS 队列,这是一项针对中老年人并且具有全国代表性的纵向调查。第一波调查始于 2011 年,17 708 名来自中国 150 个区县和 450 村/居委会的参与者被纳入基线调查,后续每二年进行一次调查,分别是第二波(2013 年)、第三波(2015 年)、第四波(2018 年)和第五波(2020 年)。CHARLS 调查采取面对面的计算机辅助个人访谈模式,通过标准化问卷收集个人信息。该项目获得了北京大学医学伦理审查委员会的伦理批准(IRB00001052-11015),所有参与者均签署了书面知情同意书,详情在 CHARLS 网站(<https://charls.pku.edu.cn/>)上获取。

研究排除标准:(1)年龄<45 岁;(2)第一波(2011 年 11 月)和第三波(2015 年 11 月)调查中缺失身高、体重、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的参与者;(3)第一至第三波调查结束时出血死亡、失访、患有心脏疾病和脑卒中的参与者;(4)缺失第四和第五波缺失疾病随访信息者。研究最终纳入 4 567 名参与者进行分析。

1.2 METS-IR 的定义 根据既往研究^[8],METS-IR 的计算公式为:

$$\text{METS-IR} = \text{Ln}[2 \times \text{FBG} + \text{TG}] \times \text{BMI} / \text{Ln}(\text{HDL-C})$$

其中 FBG、TG 和 HDL-C 的计算单位为 mg/dL,身体质量指数(body mass index, BMI)为 kg/m²。此外,参考既往研究^[10],累积 METS-IR 暴露定义为第一波与第三波两次调查的 METS-IR 之和除以 2 再乘以间隔时间(单位:年),计算公式为:

$$(\text{METS-IR}_{2011} + \text{METS-IR}_{2015}) / 2 \times (2015 - 2011)$$

1.3 结局事件的定义 第三波调查后的新发 CVD 为本研究的结局事件,是一个包含心脏疾病或脑卒中的复合终点事件,以先出现者为准。在 CHALRS 第四和第五波调查中,参与者被询问“医生是否曾告诉您患有任何心脏病(心肌梗塞、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭或其他心脏问题)或中风?”或者“您目前有没有正在采用以下方式(中医/西药/其他/以上均无)来治疗心脏病或中风”。终点事件的具体定义是基于自我报告的医生诊断,经专业调查人员进行评估。

1.4 协变量的定义 本研究收集了以下数据进行分析:(1)人口统计学变量:年龄、性别、教育水平;(2)生活方式信息:吸烟和饮酒状况;(3)体格检查指标:身高、体重、BMI、腰围、血压和脉搏;(4)病史信息:高血压病、糖尿病和血脂异常,以及相关药物服用信息;(5)实验室检查指标: TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、HDL-C、FBG、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、尿酸、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。葡萄糖甘油三酯指数(TyG)和葡萄糖甘油三酯体重指数(TyG-BMI)计算公式为:

$$\text{TyG} = \text{Ln}\left(\frac{\text{TG} \times \text{FBG}}{2}\right)$$

$$\text{TyG-BMI} = \text{Ln}\left(\frac{\text{TG} \times \text{FBG}}{2}\right) \times \text{BMI}$$

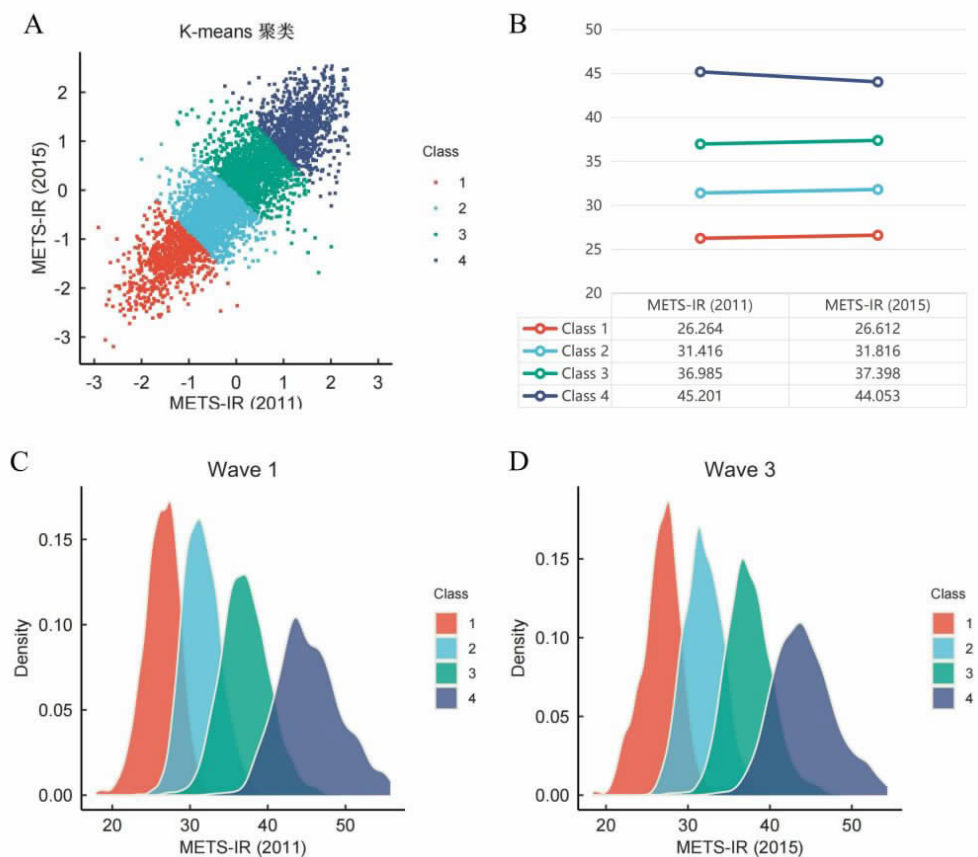
其中 FBG、TG 的计算单位为 mg/dL, BMI 为 kg/m²。

1.5 统计分析 使用 R (版本 4.3.3) 进行统计分析以及可视化呈现。对第一波和第三波两次调查测量计算的 METS-IR 进行数据标准化, 然后进行 K-means 聚类分组, 这是一种无监督机器学习方法, 通过“Elbow 法”确定了最优聚类类别数。以不同类别进行分组并进行组间比较, 分类变量使用率和构成比描述, 采用 χ^2 检验进行组间比较。对于符合正态分布的连续性变量用(均数 \pm 标准差)表述, 组间比较采用方差分析(ANOVA); 若不符合正态分布, 则采用中位数(四分位数间距)表述, 组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。Cox 回归模型用于分析不同类别和累积 METS-IR 与结局事件 (CVD 及其亚型) 的相关性。通过调整不同的混杂因素, 分别建立 3 个模型以评估关联的稳健性。模型 1 未调整任何变量; 模型 2 调整了年龄、性别、教育水平、吸烟和饮酒状态; 模型 3 在模型 2 基础上进一步调整了糖尿病、高血压病、血脂异常、HbA1c、LDL-C、尿酸和 eGFR。限制性三次立方样条分析评估累积 METS-IR 暴露与结局事件风险的剂量反应关系。进一步根据年龄(60 岁)和性别分析不同亚组间关联, 根据不同 METS-IR 类别与亚组变量(二分类)的乘积交互项的

显著性评估是否具有异质性。最后, 进行时间依赖的受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, 选取中位随访时间为分析截点, 比较累积 METS-IR 暴露与累积 BMI、累积 TyG 和累积 TyG-BMI 暴露对 CVD 以及亚型的预测能力, 净重新分类指数 (net reclassification improvement, NRI) 和综合判别改善指数 (integrated discrimination improvement, IDI) 进一步验证稳健性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 METS-IR 聚类分组 运用 K-means 聚类分析方法, 基于 2011 和 2015 年的 METS-IR 测量数据, 对 4 481 名参与者进行分类, 最终确定了 4 个不同的 METS-IR 类别。具体分类如下: 类别 1 为持续低水平组, 其指数范围在 26.26 ~ 26.61; 类别 2 为始终处于第二低水平组, 指数范围为 31.42 ~ 31.82; 类别 3 为始终处于第二高水平组, 指数范围是 36.99 ~ 37.40; 类别 4 为持续高水平组, 指数范围在 45.20 ~ 44.05, 见图 1 A、B。此外, 聚类分层后的两次调查中, 不同 METS-IR 类别的密度分布情况分别见图 1 C、D。



注: Class 1 ~ 4 为类别 1 ~ 4; 图 A、B 为聚类图; 图 C、D 为密度分布图。

图 1 2011 和 2015 年 METS-IR 测量值聚类图及 METS-IR 测量值聚类后密度分布图

Note: Class 1-4 represents Category 1-4.

Figure 1 Clustering maps and post-clustering density distribution maps of METS-IR measurements in 2011 and 2015

2.2 基线资料比较 4 567 名受试者中,其年龄均值为 58 岁,男性 2 123 人。与类别 1 组相比,类别 4 组受试者的年龄偏小,男性比例更低,静息血压及脉搏水平均呈现上升趋势。此外,类别 4 组在高血压、糖

尿病及高脂血症的患病率方面显著高于类别 1 组。生化指标方面,类别 4 组的 TG、TC、LDL、FBG、HbA1c、尿酸均相对较高,而 HDL-C 低于其他组别 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同 METS-IR 类别基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

Table 1 Comparison of baseline data for different METS-IR categories $[(\bar{x} \pm s), n(\%), M(P_{25}, P_{75})]$

| 变量 | METS-IR | | | | | P 值 |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------|
| | 总体 | 类别 1 | 类别 2 | 类别 3 | 类别 4 | |
| 样本量 | 4 567 | 776 | 1 464 | 1 391 | 936 | |
| 年龄(年) | 58.42 ± 8.54 | 61.46 ± 8.95 | 58.64 ± 8.54 | 57.61 ± 8.33 | 56.76 ± 7.82 | <0.001 |
| 男性 | 2 123 (46.49) | 436 (56.19) | 724 (49.45) | 599 (43.06) | 364 (38.89) | <0.001 |
| 腰围(cm) | 85.02 ± 9.13 | 75.74 ± 5.32 | 81.05 ± 5.98 | 87.65 ± 6.57 | 94.99 ± 7.55 | <0.001 |
| 身高(cm) | 157.86 ± 8.34 | 157.43 ± 8.61 | 157.65 ± 8.35 | 158.08 ± 8.27 | 158.24 ± 8.20 | 0.116 |
| 体重(kg) | 57.7 (51.4, 65.1) | 48.3 (43.8, 52.9) | 54.1 (50.1, 59) | 60.7 (55.95, 65.8) | 69.05 (63.3, 75) | <0.001 |
| BMI(kg/m ²) | 23.42 ± 3.29 | 19.48 ± 1.53 | 21.91 ± 1.58 | 24.43 ± 1.94 | 27.56 ± 2.47 | <0.001 |
| 吸烟情况 | | | | | | <0.001 |
| 从不或已戒烟 | 2 816 (61.89) | 391 (50.65) | 868 (59.57) | 909 (65.44) | 648 (69.53) | |
| 目前吸烟 | 1 734 (38.11) | 381 (49.35) | 589 (40.43) | 480 (34.56) | 284 (30.47) | |
| 饮酒情况 | | | | | | <0.001 |
| 从不或很少 | 2 973 (65.34) | 431 (55.83) | 927 (63.62) | 947 (68.18) | 668 (71.67) | |
| 大于 1 次 / 月 | 1 577 (34.66) | 341 (44.17) | 530 (36.38) | 442 (31.82) | 264 (28.33) | |
| 教育 | | | | | | 0.340 |
| 高中及以上 | 2 205 (48.28) | 396 (51.03) | 696 (47.54) | 657 (47.23) | 456 (48.72) | |
| 其他 | 2 362 (51.72) | 380 (48.97) | 768 (52.46) | 734 (52.77) | 480 (51.28) | |
| 收缩压(mm Hg) | 129.89 ± 26.53 | 125.49 ± 23.75 | 127.23 ± 25.55 | 130.74 ± 25.58 | 136.45 ± 30.06 | <0.001 |
| 舒张压(mm Hg) | 75.19 ± 12.10 | 71.93 ± 11.74 | 73.33 ± 11.71 | 76.16 ± 11.74 | 79.36 ± 12.17 | <0.001 |
| 脉搏(次 / 分) | 71.87 ± 10.30 | 70.90 ± 10.49 | 71.20 ± 10.23 | 71.88 ± 9.76 | 73.71 ± 10.79 | <0.001 |
| 高血压病 | 1 639 (35.89) | 197 (25.39) | 408 (27.87) | 543 (39.04) | 491 (52.46) | <0.001 |
| 糖尿病 | 665 (14.56) | 63 (8.12) | 152 (10.38) | 203 (14.59) | 247 (26.39) | <0.001 |
| 高脂血症 | 326 (7.33) | 19 (2.50) | 62 (4.35) | 103 (7.61) | 142 (15.69) | <0.001 |
| TG(mg/dl) | 103.55 (74.34, 150.45) | 74.34 (58.19, 94.70) | 92.04 (69.03, 125.01) | 113.28 (82.31, 160.19) | 161.96 (115.94, 235.63) | <0.001 |
| TC(mg/dl) | 190.98 (167.40, 214.95) | 191.75 (167.40, 214.18) | 188.66 (165.07, 211.08) | 191.754 (168.17, 216.11) | 192.91 (169.72, 220.07) | 0.001 |
| LDL-C(mg/dl) | 114.05 (93.94, 136.86) | 109.02 (89.69, 131.44) | 113.66 (94.62, 134.54) | 117.91 (97.23, 141.11) | 114.82 (91.24, 138.79) | <0.001 |
| HDL-C(mg/dl) | 49.87 (40.98, 60.31) | 63.60 (54.90, 75.00) | 53.74 (46.39, 62.63) | 46.39 (39.82, 53.74) | 38.66 (32.86, 46.01) | <0.001 |
| FBG(mg/dl) | 102.06 (94.32, 112.14) | 98.28 (90.72, 106.20) | 100.80 (93.42, 109.26) | 102.42 (95.04, 112.41) | 107.28 (99.00, 122.99) | <0.001 |
| HbA1c(%) | 5.24 ± 0.75 | 5.11 ± 0.55 | 5.16 ± 0.62 | 5.23 ± 0.68 | 5.51 ± 1.05 | <0.001 |
| UA(mg/dl) | 4.24 (3.52, 5.07) | 4.20 (3.48, 5.01) | 4.10 (3.44, 4.92) | 4.25 (3.55, 5.06) | 4.49 (3.71, 5.33) | <0.001 |
| BUN(mg/dl) | 15.10 (12.58, 18.09) | 15.91 (13.19, 19.17) | 15.11 (12.63, 18.12) | 14.90 (12.35, 17.93) | 14.87 (12.44, 17.42) | <0.001 |
| SCR(mg/dl) | 0.746 (0.64, 0.87) | 0.76 (0.65, 0.88) | 0.75 (0.64, 0.86) | 0.75 (0.64, 0.87) | 0.75 (0.64, 0.87) | 0.450 |
| eGFR [ml/(min · 1.73 m ²)] | 87.03 (75.65, 98.09) | 83.217 (72.11, 93.79) | 87 (75.61, 96.93) | 88.26 (76.80, 99.40) | 89.95 (78.11, 101.13) | <0.001 |
| TyG | 8.66 ± 0.63 | 8.23 ± 0.43 | 8.47 ± 0.50 | 8.74 ± 0.56 | 9.19 ± 0.65 | <0.001 |
| TyG-BMI | 203.30 ± 35.30 | 160.09 ± 13.71 | 185.40 ± 14.92 | 213.16 ± 18.33 | 252.46 ± 21.60 | <0.001 |
| 降压药物使用 | 665 (14.56) | 54 (6.96) | 116 (7.92) | 225 (16.18) | 270 (28.85) | <0.001 |
| 降脂药物使用 | 327 (7.16) | 19 (2.45) | 64 (4.37) | 103 (7.40) | 141 (15.06) | <0.001 |
| 降糖药物使用 | 121 (2.65) | 7 (0.90) | 21 (1.43) | 34 (2.44) | 59 (6.30) | <0.001 |

2.3 METS-IR 类别与新发 CVD 的相关性 在中位随访时间三年期间,531 名参与者出现新发 CVD,包括 349 例心脏疾病和 248 例脑卒中。在未调整的模型 1 中,以类别 1 为参照组,类别 3 和类别 4 与新发 CVD 风险增加相关。进一步调整人口统计学变量后这种关联强度进一步增加,并且类别 2 也出现了显著性。在完全调整了混杂因素的模型 3 中,相较于类别 1,类别 2、类别 3 和类别 4 分别与新发 CVD 风险增

加 46%($HR=1.46, 95\%CI:1.06 \sim 2.09$)、44%($HR=1.44, 95\%CI:1.04 \sim 2.00$) 和 77%($HR=1.77, 95\%CI:1.24 \sim 2.52$)。对于 CVD 的亚型分析,类别 4 较类别 1 与心脏疾病的风险增加 67%($HR=1.67, 95\%CI:1.10 \sim 2.54$),与脑卒中的风险增加 117%($HR=2.17, 95\%CI:1.31 \sim 3.59$)。趋势性检验显著提示新发 CVD、心脏疾病和脑卒中风险与 METS-IR 水平增加显著相关($P_{\text{for trend}} < 0.05$),见表 2。

表 2 METS-IR 类别与新发 CVD 的 Cox 回归分析

Table 2 Cox regression analysis of METS-IR categories and incident CVD

| 变量 | Case(%) | 模型 1 ^a | | 模型 2 ^b | | 模型 3 ^c | |
|--------------------|------------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|-------|
| | | HR(95%CI) | P 值 | HR(95%CI) | P 值 | HR(95%CI) | P 值 |
| CVD | | | | | | | |
| METS-IR 类别 | | | | | | | |
| 类别 1 | 65(8.38) | 1.00(Ref) | | 1.00(Ref) | | 1.00(Ref) | |
| 类别 2 | 156(10.66) | 1.29(0.96 ~ 1.72) | 0.087 | 1.43(1.07 ~ 1.91) | 0.017 | 1.46(1.06 ~ 2.09) | 0.022 |
| 类别 3 | 161(11.57) | 1.41(1.06 ~ 1.88) | 0.019 | 1.61(1.20 ~ 2.16) | 0.001 | 1.44(1.04 ~ 2.00) | 0.030 |
| 类别 4 | 149(15.92) | 1.98(1.48 ~ 2.65) | <0.001 | 2.33(1.73 ~ 3.14) | <0.001 | 1.77(1.24 ~ 2.52) | 0.002 |
| <i>P</i> for trend | | | <0.001 | | <0.001 | | 0.005 |
| 心脏疾病 | | | | | | | |
| METS-IR 类别 | | | | | | | |
| 类别 1 | 48(6.19) | 1.00(Ref) | | 1.00(Ref) | | 1.00(Ref) | |
| 类别 2 | 101(6.90) | 1.12(0.79 ~ 1.57) | 0.53 | 1.20(0.85 ~ 1.70) | 0.302 | 1.24(0.84 ~ 1.83) | 0.272 |
| 类别 3 | 105(7.55) | 1.23(0.87 ~ 1.73) | 0.24 | 1.34(0.94 ~ 1.89) | 0.103 | 1.26(0.85 ~ 1.86) | 0.257 |
| 类别 4 | 95(10.15) | 1.68(1.19 ~ 2.38) | 0.003 | 1.86(1.30 ~ 2.65) | 0.001 | 1.67(1.10 ~ 2.54) | 0.016 |
| <i>P</i> for trend | | | 0.001 | | <0.001 | | 0.022 |
| 脑卒中 | | | | | | | |
| METS-IR 类别 | | | | | | | |
| 类别 1 | 28(3.61) | 1.00(Ref) | | 1.00(Ref) | | 1.00(Ref) | |
| 类别 2 | 72(4.92) | 1.38(0.89 ~ 2.14) | 0.148 | 1.70(1.09 ~ 2.63) | 0.019 | 1.52(0.96 ~ 2.42) | 0.075 |
| 类别 3 | 73(5.25) | 1.48(0.96 ~ 2.29) | 0.078 | 1.99(1.28 ~ 3.09) | 0.002 | 1.64(1.03 ~ 2.64) | 0.039 |
| 类别 4 | 75(8.01) | 2.27(1.47 ~ 3.51) | <0.001 | 3.31(2.12 ~ 5.16) | <0.001 | 2.17(1.31 ~ 3.59) | 0.003 |
| <i>P</i> for trend | | | <0.001 | | <0.001 | | 0.004 |

注:^a模型 1 未进行调整;^b模型 2 调整了年龄、性别、教育、吸烟和饮酒状态;^c模型 3 在模型 2 基础上进一步调整了糖尿病、高血压、血脂异常、HbA1c、LDL-C、尿酸、eGFR、降压药物使用、降脂药物使用和降糖药物使用。

2.4 METS-IR 累积暴露与新发 CVD 的相关性 分析中,将累积 METS-IR 暴露作为连续变量进行处理。在完全调整混杂因素的模型 3 中,结果显示,累积 METS-IR 每增加 1 个标准差单位(19.6),CVD 的风险增加 17%。其中,心脏疾病的风险增加 16%,而脑卒中的风险则增加 26%,见表 3。此外,通过限制性三次样条分析进一步探讨累积 METS-IR 与 CVD 风险

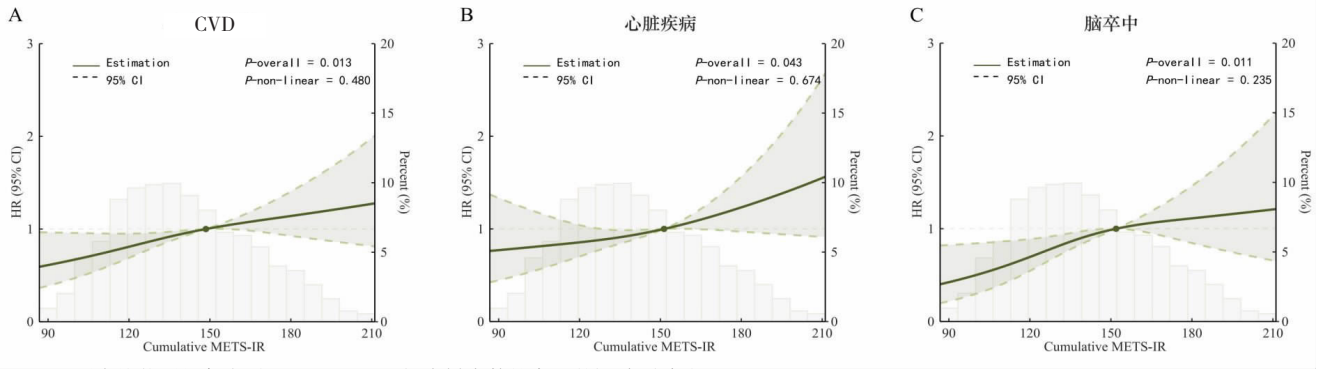
之间的关系。完全调整混杂因素(模型 3)后的结果显示,累积 METS-IR 与 CVD 风险之间存在显著的正向线性剂量-反应关系($P_{\text{overall}}=0.013, P_{\text{nonlinear}}=0.48$)。这种线性关系同样存在于心脏疾病($P_{\text{overall}}=0.043, P_{\text{nonlinear}}=0.674$)和脑卒中($P_{\text{overall}}=0.011, P_{\text{nonlinear}}=0.235$)与累积 METS-IR 的风险关联。见图 2。

表 3 累积 METS-IR 与新发 CVD 的 Cox 回归分析

Table 3 Cox regression analysis of the changes in cumulative METS-IR and incident CVD

| 结局事件 | 累积 METS-IR | 模型 1 ^a | | 模型 2 ^b | | 模型 3 ^c | |
|-------|-------------------------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|-------|
| | | HR(95%CI) | P 值 | HR(95%CI) | P 值 | HR(95%CI) | P 值 |
| 心血管疾病 | 每 1 个单位标准差 [*] | 1.25(1.15 ~ 1.36) | <0.001 | 1.31(1.20 ~ 1.43) | <0.001 | 1.17(1.06 ~ 1.31) | 0.003 |
| 心脏疾病 | 每 1 个单位标准差 [*] | 1.19(1.08 ~ 1.33) | 0.001 | 1.23(1.11 ~ 1.37) | <0.001 | 1.16(1.02 ~ 1.32) | 0.027 |
| 脑卒中 | 每 1 个单位标准差 [*] | 1.28(1.13 ~ 1.45) | <0.001 | 1.43(1.26 ~ 1.63) | <0.001 | 1.26(1.08 ~ 1.47) | 0.003 |

注:^{*}累积 METS-IR 每个单位标准差单位为 19.6;^a模型 1 未进行调整;^b模型 2 调整了年龄、性别、教育、吸烟和饮酒状态;^c模型 3 在模型 2 基础上进一步调整了糖尿病、高血压、血脂异常、HbA1c、LDL-C、尿酸、eGFR、降压药物使用、降脂药物使用和降糖药物使用。



注:图中柱状图是各个累积 METS-IR 区间内样本数的占比(纵坐标右侧)。

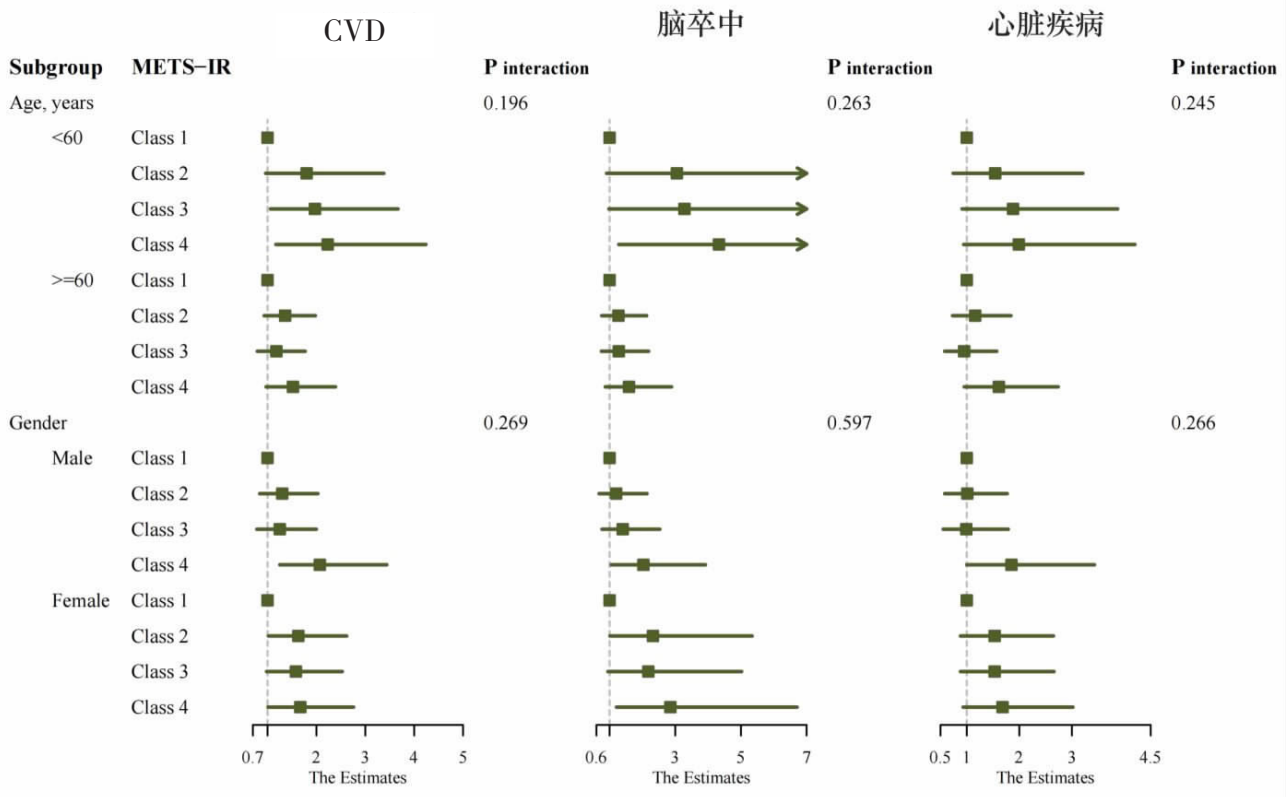
图2 限制性立方样条分析累积 METS-IR 与心血管疾病、心脏疾病和脑卒中风险的相关性

Note: The histogram in the figure represents the proportion of samples in each Cumulative METS-IR interval (on the right ordinate).

Figure 2 Restricted cubic spline analysis of the association between cumulative METS-IR and the risk of cardiovascular disease, heart disease, and stroke

2.5 亚组分析 本研究进一步基于年龄(是否达到60岁)和性别进行了亚组分析。完全调整混杂因素(模型3)后的结果显示,在不同亚组中,不同类别的 METS-IR 与 CVD、心脏疾病和脑卒中风险的关联表

现出显著的一致性。具体而言,未发现年龄或性别对 METS-IR 与 CVD 风险关联的显著交互作用 ($P_{interaction}$ 均 >0.05)。见图 3。



注:Class 1~4 分别为类别 1~4。

图3 METS-IR 类别与 CVD、心脏疾病和脑卒中风险的亚组分析

Note: Class 1-4 represents Category 1-4.

Figure 3 Subgroup analysis of METS-IR categories and the risk of cardiovascular disease, heart disease, and stroke

2.6 METS-IR 的对 CVD 的预测能力 采用与累积 METS-IR 相同的计算方法,分别计算了累积 BMI、TyG 和 TyG-BMI 的暴露量。以中位随访时间为时间截点,进行了时间依赖性 ROC 曲线分析,以评估累积 METS-IR、BMI、TyG 和 TyG-BMI 对 CVD 以及亚型风

险的预测能力。结果显示, METS-IR 在所有疾病中的 AUC 值均显著高于其他指标 (CVD:0.613; 心脏病:0.585; 脑卒中:0.652)。进一步的 NRI 和 IDI 分析表明,与累积 BMI、TyG 和 TyG-BMI 相比,累积 METS-IR 在 CVD 及其亚型的预测性能方面均表现

出统计学意义上的显著改善。见图 4、表 2。

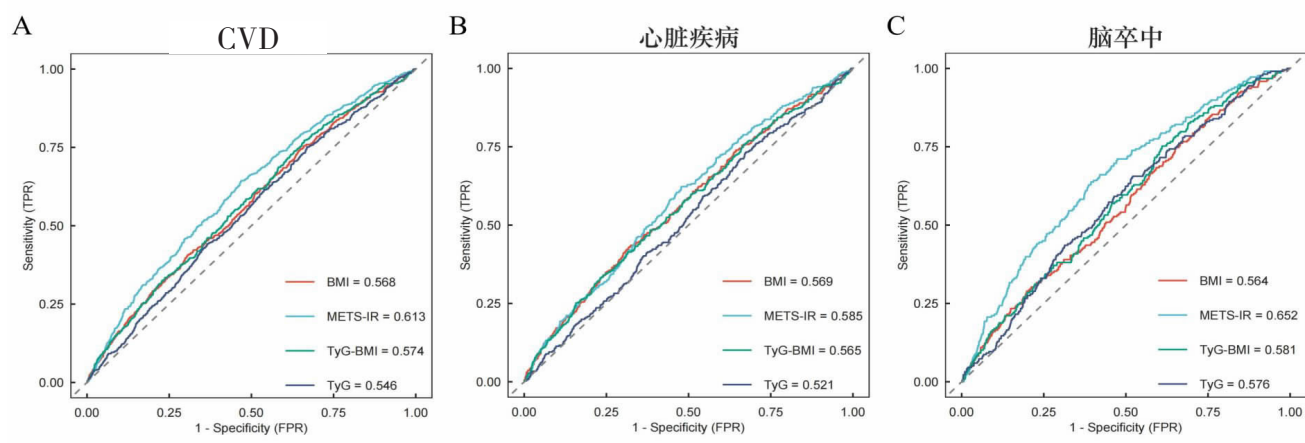


图 4 累积 METS-IR、BMI、TyG、TyG-BMI 暴露对 CVD 风险预测的时间依赖性 ROC 曲线

Figure 4 Time-dependent ROC curves for predicting CVD risk based on cumulative METS-IR, BMI, TyG, and TyG-BMI exposures

表 2 NRI 与 IDI 分析

Table 2 NRI and IDI analysis

| 变量 | IDI (95%CI) | P 值 | NRI (95%CI) | P 值 |
|---------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| 心血管疾病 | | | | |
| 累积 METS-IR vs. 累积 BMI | -0.01 (-0.019 ~ -0.004) | <0.001 | -0.126 (-0.173 ~ -0.064) | <0.001 |
| 累积 METS-IR vs. 累积 TyG | -0.013 (-0.021 ~ -0.007) | <0.001 | -0.166 (-0.211 ~ -0.104) | <0.001 |
| 累积 METS-IR vs. 累积 TyG-BMI | -0.009 (-0.017 ~ -0.004) | <0.001 | -0.116 (-0.169 ~ -0.067) | <0.001 |
| 心脏疾病 | | | | |
| 累积 METS-IR vs. 累积 BMI | -0.002 (-0.008 ~ 0) | 0.040 | -0.038 (-0.131 ~ -0.005) | 0.031 |
| 累积 METS-IR vs. 累积 TyG | -0.006 (-0.013 ~ -0.003) | <0.001 | -0.136 (-0.192 ~ -0.075) | <0.001 |
| 累积 METS-IR vs. 累积 TyG-BMI | -0.003 (-0.008 ~ -0.001) | 0.044 | -0.089 (-0.149 ~ -0.014) | <0.001 |
| 脑卒中 | | | | |
| 累积 METS-IR vs. 累积 BMI | -0.012 (-0.021 ~ -0.006) | <0.001 | -0.211 (-0.271 ~ -0.125) | <0.001 |
| 累积 METS-IR vs. 累积 TyG | -0.011 (-0.019 ~ -0.005) | <0.001 | -0.184 (-0.26 ~ -0.113) | <0.001 |
| 累积 METS-IR vs. 累积 TyG-BMI | -0.011 (-0.019 ~ -0.005) | <0.001 | -0.195 (-0.266 ~ -0.096) | <0.001 |

3 讨论

在本项基于 CHARLS 队列的纵向研究中，我们深入分析了 METS-IR 纵向轨迹与 CVD 风险之间的关联。研究结果显示，在对相关混杂因素进行调整后，相较于持续处于最低 METS-IR 水平(类别 1)的参与者，其他 METS-IR 类别的参与者展现出更高的新发 CVD 风险，其中持续处于最高 METS-IR 水平(类别 4)的个体风险最高。此外，累积 METS-IR 水平与新发 CVD 风险呈正相关，表现出明显的线性剂量-反应关系，这表明长期较高的 METS-IR 暴露可被视为 CVD 发生发展的独立危险因素。最后，通过对比不同风险指标对 CVD 的预测效能，累积 METS-IR 展现出最强的预测能力。

近年来，METS-IR 作为一种考虑到血糖、血脂谱和 BMI 的新型 IR 替代指数，受到了广泛的关注。有研究表明，METS-IR 与高胰岛素-正葡萄糖钳夹技

术评估 IR 的结果具有良好的一致性，并且 METS-IR 可作为一种成本低、易获取的指数，可预测西方人群中 2 型糖尿病的发生^[11]。此外，一些研究显示了基线 METS-IR 与 CVD 风险的联系。一项 NHANES 横断面研究显示^[12]，METS-IR 与心力衰竭风险之间呈正相关 ($OR=2.44, 95\%CI:1.38 \sim 4.32$)。一项纳入 1 461 名接受经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者的回顾性研究显示^[9]，METS-IR 每增加一个标准差单位，术后主要不良心血管事件的风险增加 27% ($OR=1.27, 95\%CI:1.04 \sim 1.56$)。此外，有研究显示 METS-IR 与美国人群心血管死亡率相关，并且其预测能力优于 TyG 等 IR 替代指标^[8]。而本研究结论也得出了类似的结论，即 METS-IR 对 CVD 的预测能力优于 TyG 等指标。

本研究聚焦于累积 METS-IR 暴露与 CVD 的纵向关联，这在一定程度上反应了长期的 IR 程度与 CVD 风险的剂量-反应关联。IR 是指机体组织对胰

胰岛素生理反应作用降低的情况,其形成机制复杂,与遗传易感性、不良生活方式和肥胖等因素密切相关^[13]。IR 通过多种机制共同作用导致代谢紊乱和心血管损伤,包括脂毒性、代谢失调、氧化应激、炎症反应和 RAAS 激活等多种途径^[14]。

本研究通过对 CVD 的亚型分析发现,持续高水平的 METS-IR 对于脑卒中风险的影响大于心脏疾病,这可能因为脑血管对 IR 的敏感性可能高于心脏血管^[15]。并且 IR 会导致脑血管内皮功能障碍,增加血管阻力,促进脑血管病变。目前有充分的研究表明,糖代谢紊乱与中风事件存在双向作用:IR 可作为心脑血管事件的早期预测指标和独立危险因素,而中风本身会加剧糖代谢紊乱并诱发胰岛素抵抗^[16-17]。流行病学研究显示^[18-19],约 30% 的缺血性中风患者存在糖尿病前期,50% 的非糖尿病缺血性中风患者存在 IR。另一项研究显示^[20],胰岛素敏感性受损在近期发生 TIA 或非致残性缺血性中风的非糖尿病患者中极为普遍。这种糖代谢异常状态在应激状态消失后仍持续存在,并可加重神经损伤,导致不良预后。最后,本研究在亚组分析中未发现 METS-IR 类别与性别和高龄具有交互作用,这表明 IR 在各个人群中与 CVD 的风险是明确一致的。

本研究基于 CHARLS 数据库,揭示了 METS-IR 持续处于高水平以及过高的累积暴露与新发 CVD 及其亚型风险增加之间的显著关联。早期监测 METS-IR 水平并制定有效的预防和干预策略,对于改善 CVD 风险具有关键价值。作为一种经济高效的指标,METS-IR 在个体化医疗背景下为社区健康管理提供了重要支持。然而,本研究存在以下局限性:一是,尽管这是一项全国性调查研究,但研究对象主要集中在中老年人群,而 CVD 风险正在逐渐年轻化,这可能限制了研究结果的普适性。二是,作为一项观察性研究,尽管在分析中控制了部分混杂因素,但潜在的残余混杂因素仍可能对结果产生影响。此外,本研究仅纳入了 2011 和 2015 年两次血液检测数据完整的参与者,可能排除了病情不稳定的潜在高风险人群,从而因选择偏倚而低估了 METS-IR 与高风险人群之间的关联性。未来的研究应进一步扩大样本量并延长随访时间,以获得更加稳健的结论。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Corbett S, Courtiol A, Lummaa V, et al. The transition to modernity and chronic disease: mismatch and natural selection [J]. *Nature Reviews Genetics*, 2018, 19(7): 419-430.
- [2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of

cardiovascular diseases and risk factors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 2982-3021.

- [3] Paula M, GBD 2016 Causes of Death Collaborators. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [4] Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Triglyceride/glucose index [J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2022, 16(8): 102581.
- [5] Zhang Q, Xiao SC, Jiao XJ, et al. The triglyceride-glucose index is a predictor for cardiovascular and all-cause mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes: evidence from NHANES 2001-2018 [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2023, 22(1): 279.
- [6] Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, et al. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways[J]. *Clinical Science (London, England : 1979)*, 2022, 136(18): 1347-1366.
- [7] Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man[J]. *Diabetic Medicine*, 2002, 19(7): 527-534.
- [8] Duan MX, Zhao X, Li SL, et al. Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population: evidence from NHANES 2001-2018 [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2024, 23(1): 243.
- [9] Zhang ZL, Zhao L, Lu YT, et al. Association between non-insulin-based insulin resistance indices and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2023, 22(1): 161.
- [10] Cui HZ, Liu Q, Wu YT, et al. Cumulative triglyceride-glucose index is a risk for CVD: a prospective cohort study [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2022, 21(1): 22.
- [11] Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes [J]. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 2018, 178(5): 533-544.
- [12] Su XZ, Zhao CL, Zhang XW. Association between METS-IR and heart failure: a cross-sectional study [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15: 1416462.
- [13] Tokarz VL, Delgado-Olguín P, Klip A. Deprogram and reprogram to solve the riddle of insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(21): e154699.
- [14] Caturano A, Galiero R, Vetrano E, et al. Insulin-Heart axis: bridging physiology to insulin resistance[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(15): 8369.
- [15] Zhou X, Kang C, Hu YH, et al. Study on insulin resistance and ischemic cerebrovascular disease: A bibliometric analysis via CiteSpace[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1021378.
- [16] Domingues N. Insulin resistance as a predictor of cardiovascular diseases [J]. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2021, 40(8): 545-546.
- [17] Chen WQ, Wang SK, Lv W, et al. Causal associations of insulin resistance with coronary artery disease and ischemic stroke: a

Mendelian randomization analysis [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8(1): e001217.

- [18] Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Insulin resistance and risk for stroke[J]. *Neurology*, 2002, 59(6): 809–815.
- [19] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American heart

association/American stroke association [J]. *Stroke*, 2021, 52 (7): e364–e467.

- [20] Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2003, 60(9): 1447–1451.

收稿日期:2025-04-18

(上接第 2859 页)

- [17] 郝春芬, 张晓媛, 刘伟, 等. 2016–2023 年北京市海淀区沙门菌血清型、耐药性及耐药基因分析[J]. *现代预防医学*, 2025, 52 (4): 736–741.

Hao CF, Zhang XY, Liu W, et al. Serovars and antimicrobial resistance and antimicrobial resistance genes of *Salmonella* in Haidian District, Beijing, 2016–2023 [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2025, 52(4): 736–741.(In Chinese)

- [18] 聂丽, 邓颖, 罗万军, 等. 2017–2022 年武汉地区儿童食源性疾病监测中沙门菌感染情况和耐药性分析[J]. *中国人兽共患病学报*, 2024, 40(8): 750–757.

Nie L, Deng Y, Luo WJ, et al. *Salmonella* infection and drug resistance in foodborne disease surveillance among children in Wuhan from 2017 to 2022[J]. *Chinese Journal of Zoonoses*, 2024, 40 (8): 750–757.(In Chinese)

- [19] Anonym. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: arterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [EB/OL]. [2025-05-30]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.

- [20] 赵月, 王湘如, 彭忠, 等. 沙门菌和大肠埃希氏菌耐药基因 qnrS 研究进展[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(3): 74–77.

Zhao Y, Wang XR, Peng Z, et al. Progress on drug resistance gene qnrS in *Salmonella* and *escherichia coli* [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2021, 42(3): 74–77.(In Chinese)

- [21] Qiu YF, Nambiar RB, Xu XB, et al. Global genomic characterization of *Salmonella enterica* serovar telelkebir [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 704152.

收稿日期:2025-03-26

(上接第 2871 页)

Fermentation, 2024, 10(11): 553.

- [54] Barros CP, Pimentel TC, Silva R, et al. A comprehensive review of the use of traditional and emerging technologies for attenuation of probiotics strains[J]. *Food Control*, 2024, 165: 110667.

- [55] Gundogan BN, Saricoban C, Unal K. The effect of different drying methods on some physico-chemical, functional and protein structure properties of liquid egg white fermented by *Lactobacillus rhamnosus* GG [J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2023, 60 (9): 2433–2443.

- [56] Abee T, Wouters JA. Microbial stress response in minimal processing [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 1999, 50 (1/2): 65–91.

- [57] Cui S, Zhou W, Tang X. The effect of proline on the Freeze-Drying survival rate of *bifidobacterium longum* CCFM 1029 and its inherent mechanism[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (21): 13500.

- [58] Nivoliez A, Camares O, Paquet-Gachinat M, et al. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Ler35?[J]. *Journal of Biotechnology*, 2012, 160(3/4): 236–241.

- [59] Grześkowiak L, Isolauri E, Salminen S, et al. Manufacturing process influences properties of probiotic bacteria [J]. *British Journal of Nutrition*, 2011, 105(6): 887–894.

收稿日期:2025-03-13