·流行病与统计方法·

胆固醇、高密度脂蛋白和葡萄糖指数的动态变化与心血管疾病关系的前瞻性队列研究

韩乐梅[1],孙承媛[2],唐健翔[1],牟明军[1],赵星[1],郭冰[1]
1.四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院流行病与卫生统计学系,四川 成都 610041;
2.成都市疾病预防控制中心(成都卫生监督所)

摘要:目的　探讨中国中老年人群胆固醇、高密度脂蛋白和葡萄糖指数(cholesterol, high-density lipoprotein, and glucose index, CHG)的动态变化与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的关系。**方法**　本研究利用中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study,CHARLS)数据。采用 K-means 聚类和累积值两种方式表征 CHG 的动态变化。采用 Cox 比例风险回归模型评估 CHG 变化与 CVD 的关联,限制性立方样条用于评估累积 CHG 与 CVD 的非线性关系。进行亚组分析,评估不同特征人群 CHG 变化与 CVD 的关联差异。**结果**　最终纳入 4 710 名研究对象,随访期间共计 785 人(16.7%)发生 CVD。K-means 聚类将两次随访的 CHG 变化模式分为三类,分别为:持续低水平(类 1)、持续中水平(类 2)和持续高水平(类 3)。与类 1 相比,类 2(*HR*=1.38, 95%*CI*:1.171.64)和类 3(*HR*=1.44, 95%*CI*:1.111.87)发生 CVD 风险显著增加。对累积 CHG 进行分析,以第一个四分位数为参考,第三、四分位数发生 CVD、中风的风险增加。累积 CHG 与 CVD($P_{非线性}$=0.372)、中风($P_{非线性}$=0.200)呈显著正向线性关系。亚组分析未发现与 CHG 变化有显著交互作用的变量。**结论**　CHG 的动态变化与 CVD 的风险显著相关。CHG 具备成本低廉、计算简便等特点,为今后 CVD 的风险预测提供了新的参考指标。

关键词:中国中老年人群;胆固醇、高密度脂蛋白和葡萄糖指数;动态变化;心血管疾病
中图分类号:R54　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1003-8507(2025)21-3847-08
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202504323

A prospective cohort study on the relationship between dynamic changes in cholesterol, high-density lipoprotein, and glucose index and cardiovascular disease

HAN Le-mei*, SUN Cheng-yuan, TANG Jian-xiang, MOU Ming-jun, ZHAO Xing, GUO Bing
Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health / West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between dynamic changes in cholesterol, high-density lipoprotein, and glucose index (CHG) and new-onset cardiovascular disease (CVD) in the middle-aged and elderly Chinese population. **Methods** In this study, the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) data were utilized. Both K-means clustering and cumulative measures were used to characterize the dynamic changes of CHG. Cox proportional hazards regression model was used to assess the association between CHG changes with CVD. The nonlinear relationship between cumulative CHG and CVD was further assessed using restricted cubic spline. Subgroup analyses were conducted to assess whether the association between CHG changes and CVD differed across participant subgroups. **Results** A total of 4 710 participants were included, and a total of 785 (16.7%) developed CVD during the follow-up period. The patterns of changes in CHG over the two follow-up visits were categorized into three classes by K-means clustering: persistently low (class 1), persistently medium (class 2), and persistently high (class 3). The risk of CVD was significantly increased in class 2 (*HR*= 1.38, 95% *CI*: 1.17-1.64) and class 3 (*HR*=1.44, 95% *CI*: 1.11-1.87), compared with class 1. With the first quartile as reference, the third and fourth quartile of cumulative CHG had an increased risk of CVD and stroke. RCS analysis revealed a significant positive linear relationship between cumulative CHG and the risk of CVD ($P_{nonlinearity}$=0.372) and stroke ($P_{nonlinearity}$=0.200). Subgroup analyses did not identify variables that significantly interacted with changes in CHG. **Conclusion** Dynamic changes in CHG are significantly associated with the risk of CVD. The simplicity and affordability of CHG make it particularly

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC3605601)
作者简介:韩乐梅(2000—),女,硕士在读,研究方向:卫生统计方法与应用
通信作者:郭冰,E-mail:guobing0111@scu.edu.cn

valuable for large-scale screening, providing a new reference index for the risk prediction of CVD in the future.

Keywords: Middle-aged and elderly Chinese population; Cholesterol, high-density lipoprotein and glucose index; Dynamic change; Cardiovascular disease

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)长期位于全球死亡谱前列,其导致的健康损失、经济负担持续加剧公共卫生系统的压力。数据显示,2019 年全球约有 1 860 万人因此死亡,其中绝大多数由心脏病和中风引起,且主要发生在中低收入国家[1]。基于这一重大公共卫生问题,联合国已将减少 CVD 等非传染性疾病纳入 2030 年可持续发展目标[2]。目前,中国 CVD 患病率处于持续上升阶段,并已成为城乡居民死亡的主要原因[3],因此寻找可靠的 CVD 风险预测标志物对国内外公共卫生系统均有重要意义。

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)作为代谢异常的关键病理生理机制,已被证实和 CVD 的发生密切相关。高胰岛素 - 正血糖钳夹(hyperinsulinemic-euglycemic clamp, HEC)作为测定胰岛素敏感性的金标准[4],由于操作复杂和费用高昂,在基层医疗中的应用受到限制。因此,开发经济高效、操作简便的 IR 替代指标已成为当前公共卫生领域的迫切需求,既往研究提出的甘油三酯 - 葡萄糖指数(triglyceride- glucose index, TyG)、估计葡萄糖处置率 (estimated glucose disposal rate, eGDR)和胰岛素抵抗代谢评分(metabolic score for insulin resistance, METS-IR)等指标与 CVD 的关系均已被证实[5],但其预测效能仍有提升空间。

为了实现高精度、低成本的预测疾病,近来,有研究者提出了一个新型复合指标,胆固醇、高密度脂蛋白和葡萄糖指数(cholesterol, high-density lipoprotein, and glucose index, CHG),并发现相比于 TyG,其在预测 2 型糖尿病时具有更好的识别性能[6]。该指数由总胆固醇(total cholesterol)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)与空腹血糖(fasting blood glucose)组成。其中,FBG 反应了个体的糖代谢状态,总胆固醇/HDL 比值已被证明与 2 型糖尿病和 IR 密切相关[7],CHG 通过整合这三项指标,能从糖代谢和脂代谢两个通路共同反映个体复杂代谢状态。研究发现单次测量的 CHG 与 CVD 存在密切关联[8],但值得注意的是,代谢状态在个体生命周期中呈现动态变化,单次测量指标无法全面反映个体真实的代谢水平,代谢指标的动态变化对识别疾病的高风险个体可能具有更高的敏感性和时效性[9-10]。因此,探索 CHG 在动态变化维度上与 CVD 之间的关联,可能有助于更准确地识别 CVD 高风险人群。

本研究利用中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)的纵向数据,旨在探讨中国中老年人群中 CHG 的动态变化与 CVD 之间的关系,期望为 CVD 的风险分层和精准预防提供新的参考指标。

1 资料与方法

1.1 数据来源和研究设计 本研究数据来源于 CHARLS 数据库。CHARLS 采用多阶段概率抽样策略,基线调查时从中国 28 个省的 150 个县和 450 个村的 10 257 户家庭中选择了 17 708 名参与者,通过每两年一次的面对面的计算机辅助个人访谈收集了社会人口学特征、生活方式等多维度数据[11],基线调查在 2011—2012 年进行,随后分别在 2013、2015、2018 和 2020 年进行了随访,并在第一轮和第三轮调查采集了血样。本研究利用 CHARLS 第一轮和第三轮调查数据的血样信息构建 CHG,并记录从 2015—2020 年随访期间发生 CVD 的对象。参与第一轮和第三轮调查的对象包括 14 576 人,在此基础上排除年龄小于 45 岁者 463 人,第一轮(2011—2012 年)调查时 CVD 患者及 2012—2015 年发生 CVD 者 3 369 人,缺乏两次完整 CHG 者 5 233 人,缺少随访 CVD 结局数据 740 人,以及缺少完整协变量数据 61 人,研究最终纳入 4 710 人。

CHARLS 严格遵循伦理规范,所有调查程序均获得北京大学生物医学伦理委员会的审核批准(IRB00001052-11015),受访者均签署了知情同意书。

1.2 研究内容

1.2.1 一般资料收集 研究纳入社会人口因素、生活方式和健康状况等资料。人口学特征包括年龄、性别、受教育程度、婚姻状况和居住地。受教育程度定义为文盲、小学、中学及以上,居住地分为农村和城市。生活方式包含目前是否抽烟、喝酒,均定义为是或否。健康状况包含是否患有高血压、糖尿病、血脂异常、肝脏疾病以及身体质量指数(body mass index, BMI),其中 BMI 的公式为:BMI= 体重(kg)/ 身高的二次方(m^2)。根据成人体重判定标准[12]分类,体重过轻:BMI < 18.5 kg/m^2,正常体重:18.5 $kg/m^2 \leq$ BMI < 24 kg/m^2,超重:24 $kg/m^2 \leq$ BMI < 28 kg/m^2,肥胖:BMI ≥ 28 kg/m^2。

1.2.2 暴露变量 通过血检信息构建 CHG 以及累积 CHG。CHG 以及累积 CHG 的计算[6]如下:

$$CHG = \ln[TC(mg/dl) \times FBG(mg/dl)/2 \times HDL(mg/dl)]$$

$$累积\ CHG = (CHG_{2012} + CHG_{2015})/2 \times (2015-2012)$$

其中,TC 为总胆固醇,CHG_{2012},CHG_{2015} 分别为第

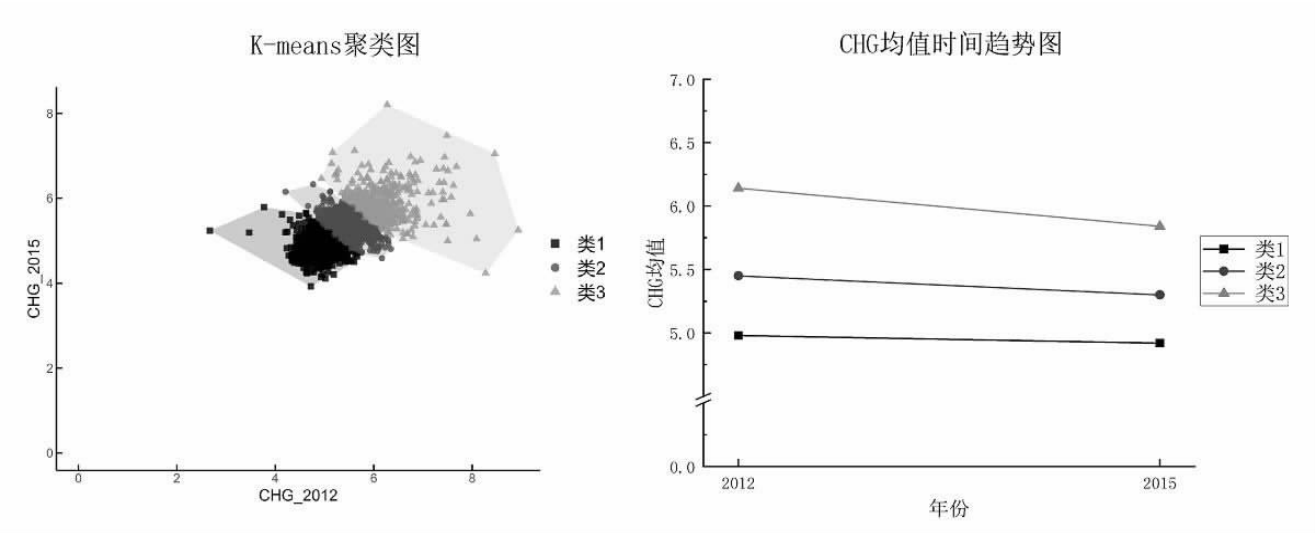
一轮调查及第三轮调查的 CHG 值。

1.2.3　结局变量　主要结果是新发的 CVD，包括心脏病（心脏病发作、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭或其他心脏问题）和中风。次要结果是新发性的心脏病或中风。与先前研究一致[4]，通过 CHARLS 问卷中的“是否有医生曾经告诉过您有心脏病（如心肌梗塞、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭和其他心脏疾病）？”以及“是否有医生曾经告诉过您有中风（包括脑梗和脑出血）？”的回答作为判断依据。“1”表示发生，“0”表示未发生。研究对象从 2015—2020 年发生了心脏病或中风事件则视为发生 CVD，CVD 发生的时间定义为随访时间点与 2015 年的差值[13]。

1.3　统计学方法　采用 R 语言（4.4.2）统计学软件进行数据分析。采用 K-means 聚类对 2012 和 2015 年的 CHG 的动态变化进行分类，并采用肘部法确定最优聚类数。此外，本研究还采用累积 CHG 来评估 CHG 的变化，根据四分位数将累积 CHG 分为四组，以调查其与结局的关联。计量资料采用（均数 ± 标准差）表示，计数资料采用频数和构成比表示，根据数据类型，使用方差分析或 χ^2 检验进行描述性分析。Cox 比例风险回归模型用于评估 CHG 变化类别和累积暴露水平与 CVD 之间的关系，结果报告为危险比（hazard ratio, *HR*）和 95% 置信区间（confidence interval, *CI*）。进一步构建限制性立方样条（restricted cubic spline, RCS）模型来评估累积 CHG 和 CVD 之间潜在的非线性关系。最后根据《中国心血管健康与疾病报告 2023》[13]和中国既往关于 CVD 的研究[14-15]，采用亚组分析来评估社会人口学特征、生活方式和健康状况因素是否调节 CHG 与 CVD 发生率之间的相关性，使用交互项和似然比检验来评估交互作用的值。所有分析均采用双侧检验，检验水准 α=0.05。

2　结　果

2.1　研究对象的基本特征　本研究最终纳入 4 710 名研究对象，平均随访时间为 4.67 年。根据 K-means 聚类结果将研究对象的 CHG 变化分为三个类别，图 1 显示每个类的变化：类 1（*n*=1 985），从 2012 年的（4.975 ± 0.220）到 2015 年的（4.917 ± 0.198），代表 CHG 持续低水平；类 2（*n*=2 236）从 2012 年的（5.448 ± 0.225）到 2015 年的（5.300 ± 0.200），代表 CHG 持续中水平；类 3（*n*=489）从 2012 年的（6.137 ± 0.496）到 2015 年的（5.836 ± 0.400），代表 CHG 水平最高，并且呈缓慢下降趋势。研究对象的平均年龄为 57.86 岁，大多数为女性，占 54.7%，已婚占 87.0%，居住在农村地区占 67.7%，小学学历占 40.8%。基线时的吸烟者和饮酒者分别占 30.3%和 34.1%，高血压患病率较高，为 20.9%。随访期间分别有 785（16.7%）、290(6.2%)和 558 人(11.8%)确诊 CVD、中风以及心脏病，2015 年的 CHG、HDL、总胆固醇、空腹血糖水平相较于基线均有所下降。见表 1。



注：CHG_2012 为 2012 年的 CHG 取值；CHG_2015 为 2015 年的 CHG 取值。

图 1　CHG 变化的聚类结果

Figure 1　Clustering results for CHG changes

2.2　CHG 变化和结局的关联　利用 Cox 比例风险回归模型评估 CHG 变化（CHG 变化类别和累积 CHG）与 CVD、中风和心脏病风险之间的关联。在完全调整（模型 3）的模型中，与类 1 相比，类 2 和类 3 发生 CVD（类 2：*HR*=1.38, 95%*CI*:1.171.64；类 3：*HR*=1.44, 95%*CI*:1.111.87）和中风（类 2：*HR*=1.97, 95%*CI*:1.472.64；类 3：*HR*=2.01, 95%*CI*:1.313.08）的风险显著升高。在针对心脏病的分析中，类 2 和类 3 在模型 1 和模型 2 中显示出显著的风险增加，但在模型 3 中显著性减弱。此外，累积 CHG 也被用于评估 CHG 的变

化，模型 1 中，以第一个四分位数作为参考，第三、四分位数发生 CVD、中风和心脏病的风险增加，调整潜在的混杂因素后，这些结果仍然相似，进一步证实了 CHG 与 CVD 风险之间的关联。见表 2、3、4。

表 1　研究对象的基本特征[($\bar{x} \pm s$)，n(%)]

Table 1　Basic characteristics of research objects [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

变量	总人群	CHG 变化类别			P 值
		类 1	类 2	类 3	
人数	4 710	1 985	2 236	489	
年龄(岁)	57.86 ± 8.37	57.44 ± 8.45	58.23 ± 8.37	57.88 ± 8.00	0.009
性别					
男	2 134 (45.3)	940 (47.4)	988 (44.2)	206 (42.1)	0.039
女	2 576 (54.7)	1 045 (52.6)	1 248 (55.8)	283 (57.9)	
居住地					
城市	1 520 (32.3)	539 (27.2)	788 (35.2)	193 (39.5)	<0.001
农村	3 190 (67.7)	1 446 (72.8)	1 448 (64.8)	296 (60.5)	
婚姻状况					
已婚	4 099 (87.0)	1 726 (87.0)	1 940 (86.8)	433 (88.5)	0.573
其他	611 (13.0)	259 (13.0)	296 (13.2)	56 (11.5)	
受教育程度					
文盲	1 348 (28.6)	563 (28.4)	656 (29.3)	129 (26.4)	0.170
小学	1 923 (40.8)	838 (42.2)	894 (40.0)	191 (39.1)	
中学及以上	1 439 (30.6)	584 (29.4)	686 (30.7)	169 (34.6)	
BMI(kg/m^2)	23.72 ± 10.78	22.76 ± 15.92	24.20 ± 3.83	25.40 ± 3.99	<0.001
吸烟					
否	3 285 (69.7)	1 330 (67.0)	1 598 (71.5)	357 (73.0)	0.002
是	1 425 (30.3)	655 (33.0)	638 (28.5)	132 (27.0)	
饮酒					
否	3 106 (65.9)	1 242 (62.6)	1 516 (67.8)	348 (71.2)	<0.001
是	1 604 (34.1)	743 (37.4)	720 (32.2)	141 (28.8)	
是否患有高血压					
否	3 711 (79.1)	1 692 (85.6)	1 700 (76.4)	319 (65.6)	<0.001
是	978 (20.9)	285 (14.4)	526 (23.6)	167 (34.4)	
是否患有糖尿病					
否	4 441 (95.0)	1 944 (98.6)	2 132 (96.0)	365 (75.9)	<0.001
是	233 (5.0)	28 (1.4)	89 (4.0)	116 (24.1)	
是否血脂异常					
否	4 258 (92.1)	1 865 (95.6)	2 000 (91.2)	393 (81.7)	<0.001
是	367 (7.9)	85 (4.4)	194 (8.8)	88 (18.3)	
是否患有肝脏疾病					
否	4 562 (97.2)	1 911 (96.5)	2 177 (97.8)	474 (97.5)	0.039
是	130 (2.8)	69 (3.5)	49 (2.2)	12 (2.5)	
累积 CHG	15.77 ± 1.09	14.84 ± 0.46	16.12 ± 0.43	17.96 ± 0.95	<0.001
CHG_{2012}	5.32 ± 0.44	4.98 ± 0.22	5.45 ± 0.22	6.14 ± 0.50	<0.001
CHG_{2015}	5.19 ± 0.36	4.92 ± 0.20	5.30 ± 0.20	5.84 ± 0.40	<0.001
TC_{2012} (mg/L)	1 931.7 ± 81.7	1 793.9 ± 321.3	1 996.6 ± 354.0	2 194.2 ± 496.3	<0.001
TC_{2015} (mg/L)	1 853.8 ± 368.8	1 731.6 ± 308.4	1 909.3 ± 339.2	2 095.6 ± 514.9	<0.001
HDL_{2012} (mg/L)	512.8 ± 152.1	605.2 ± 146.6	462.8 ± 109.7	366.9 ± 115.3	<0.001
HDL_{2015} (mg/L)	517.7 ± 118.1	577.0 ± 123.1	481.4 ± 89.4	442.7 ± 101.9	<0.001
FBG_{2012} (mg/L)	1 092.2 ± 345.1	975.0 ± 135.6	1 078.4 ± 190.5	1 631.2 ± 748.8	<0.001
FBG_{2015} (mg/L)	1 034.3 ± 340.1	913.7 ± 124.4	1 022.5 ± 183.2	1 577.8 ± 737.4	<0.001
CVD					
否	3 925 (83.3)	1 722 (86.8)	1 822 (81.5)	381 (77.9)	<0.001
是	785 (16.7)	263 (13.2)	414 (18.5)	108 (22.1)	
中风					
否	4 420 (93.8)	1 907 (96.1)	2 067 (92.4)	446 (91.2)	<0.001
是	290 (6.2)	78 (3.9)	169 (7.6)	43 (8.8)	
心脏病					
否	4 152 (88.2)	1 782 (89.8)	1 954 (87.4)	416 (85.1)	0.005
是	558 (11.8)	203 (10.2)	282 (12.6)	73 (14.9)	

注：TC 为胆固醇；FBG 为空腹血糖；CHG_{2012}、TC_{2012}、HDL_{2012}、FBG_{2012} 为2012 年的取值；CHG_{2015}、TC_{2015}、HDL_{2015}、FBG_{2015} 为 2015 年随访时取值。

表 2　CHG 变化与 CVD 的关联分析

Table 2　Analysis of the association between CHG changes and CVD

CHG 变化	模型 1		模型 2		模型 3	
	HR (95%*CI*)	*P* 值	*HR* (95%*CI*)	*P* 值	*HR* (95%*CI*)	*P* 值
CHG 改变类别						
类 1						
类 2	1.44 (1.23 ~ 1.68)	<0.001	1.43 (1.22 ~ 1.67)	<0.001	1.38 (1.17 ~ 1.64)	<0.001
类 3	1.75 (1.40 ~ 2.19)	<0.001	1.76 (1.41 ~ 2.21)	<0.001	1.44 (1.11 ~ 1.87)	0.006
累积 CHG						
Q1						
Q2	1.04 (0.83 ~ 1.29)	0.758	1.03 (0.83 ~ 1.28)	0.805	0.99 (0.78 ~ 1.26)	0.957
Q3	1.43 (1.16 ~ 1.75)	0.001	1.40 (1.14 ~ 1.73)	0.001	1.37 (1.10 ~ 1.71)	0.005
Q4	1.62 (1.32 ~ 1.97)	<0.001	1.62 (1.33 ~ 1.99)	<0.001	1.40 (1.12 ~ 1.76)	0.003
$P_{趋势}$	1.21 (1.14 ~ 1.29)	<0.001	1.22 (1.14 ~ 1.30)	<0.001	1.16 (1.08 ~ 1.25)	<0.001

表 3　CHG 变化与中风的关联分析

Table 3　Analysis of the association between CHG changes and stroke

CHG 变化	模型 1		模型 2		模型 3	
	HR (95%*CI*)	*P* 值	*HR* (95%*CI*)	*P* 值	*HR* (95%*CI*)	*P* 值
CHG 改变类别						
类 1						
类 2	1.96 (1.50 ~ 2.56)	<0.001	2.01 (1.53 ~ 2.63)	<0.001	1.97 (1.47 ~ 2.64)	<0.001
类 3	2.30 (1.58 ~ 3.33)	<0.001	2.45 (1.68 ~ 3.57)	<0.001	2.01 (1.31 ~ 3.08)	0.001
累积 CHG						
Q1						
Q2	1.22 (0.83 ~ 1.81)	0.310	1.25 (0.85 ~ 1.85)	0.260	1.21 (0.79 ~ 1.85)	0.380
Q3	1.88 (1.31 ~ 2.69)	0.001	1.91 (1.33 ~ 2.74)	<0.001	1.96 (1.33 ~ 2.88)	0.001
Q4	2.30 (1.62 ~ 3.25)	<0.001	2.47 (1.74 ~ 3.50)	<0.001	2.11 (1.43 ~ 3.13)	<0.001
$P_{趋势}$	1.34 (1.21 ~ 1.47)	<0.001	1.37 (1.24 ~ 1.51)	<0.001	1.32 (1.17 ~ 1.47)	<0.001

表 4　CHG 变化与心脏病的关联分析

Table 4　Analysis of the association between CHG changes and heart disease

CHG 变化	模型 1		模型 2		模型 3	
	HR (95%*CI*)	*P* 值	*HR* (95%*CI*)	*P* 值	*HR* (95%*CI*)	*P* 值
CHG 改变类别						
类 1						
类 2	1.25 (1.04 ~ 1.50)	0.016	1.23 (1.03 ~ 1.47)	0.025	1.17 (0.96 ~ 1.42)	0.116
类 3	1.50 (1.15 ~ 1.96)	0.003	1.48 (1.13 ~ 1.93)	0.004	1.16 (0.85 ~ 1.58)	0.362
累积 CHG						
Q1						
Q2	0.97 (0.76 ~ 1.26)	0.844	0.96 (0.75 ~ 1.24)	0.753	0.93 (0.71 ~ 1.22)	0.609
Q3	1.27 (1.00 ~ 1.62)	0.047	1.24 (0.98 ~ 1.58)	0.075	1.16 (0.90 ~ 1.50)	0.250
Q4	1.37 (1.08 ~ 1.73)	0.008	1.35 (1.07 ~ 1.71)	0.013	1.15 (0.88 ~ 1.49)	0.312
$P_{趋势}$	1.14 (1.06 ~ 1.24)	0.001	1.14 (1.05 ~ 1.23)	0.001	1.06 (0.97 ~ 1.16)	0.190

注：模型1 未校正；模型 2 校正年龄、性别、居住地、婚姻状况、受教育程度、吸烟、饮酒；模型 3 在模型 1 的基础上额外校正 BMI、糖尿病、高血压、血脂异常、肝脏疾病。

2.3　累积 CHG 和结局的非线性关联　为了评价累积 CHG 与结果之间的剂量 – 效应关系，本研究运用了 RCS 模型。如图 2 所示，在调整模型 3 对应的潜在混杂因素后，仍观察到累积 CHG 与 CVD（$P_{总体}$<0.001；$P_{非线性}$=0.372）、中风（$P_{总体}$<0.001；$P_{非线性}$=0.200）之间的显著正向线性关联。

2.4　亚组分析　表 5 展示了 CHG 动态变化类别与 CVD 关联的亚组分析结果。在>60 岁、城市居民、已婚的人群中，CVD 发生的风险较高，但是所有亚组都没有显著的交互作用，意味着 CHG 动态变化类别与 CVD 的关联不受年龄、性别、居住地、婚姻状况、受教育程度、吸烟、饮酒、BMI、高血压、糖尿病、血脂异常

等因素的影响($P_{交互}<0.05$)。

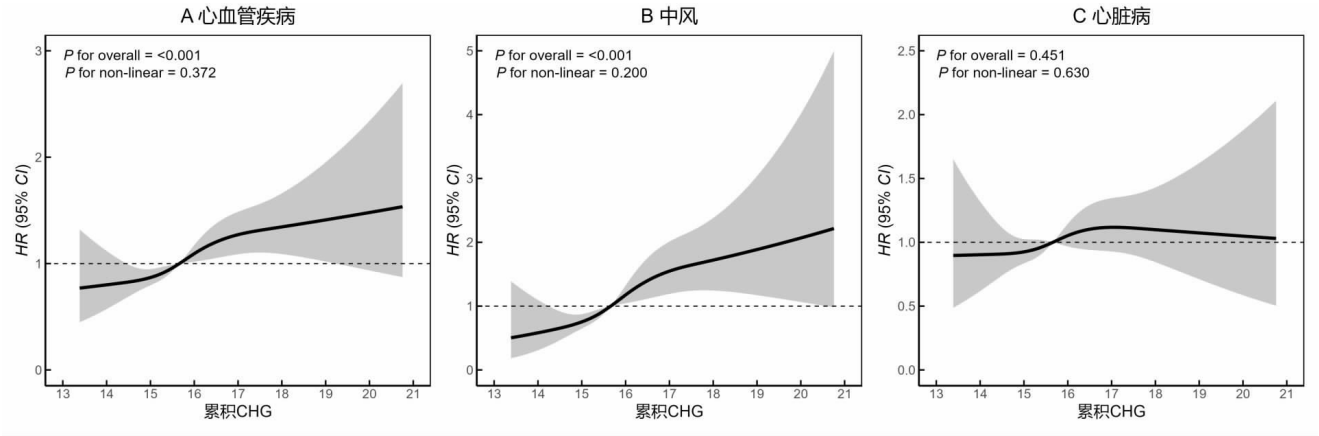


图 2　累积 CHG 与结局的非线性关联

Figure 2　Nonlinear associations between cumulative CHG and outcomes

表 5　CHG 类别与 CVD 关联的亚组分析[*HR*(95%*CI*)]

Table 5　Subgroup analysis of the association between CHG categories and CVD [*HR* (95% *CI*)]

变量	类 1	类 2	类 3	$P_{交互}$值
年龄(岁)	1.00			0.270
≤60	1.00	1.34 (1.07 ~ 1.68)	1.05 (0.72 ~ 1.51)	
>60	1.00	1.44 (1.11 ~ 1.86)	1.96 (1.34 ~ 2.86)	
性别	1.00			0.701
男	1.00	1.28 (0.98 ~ 1.66)	1.53 (1.01 ~ 2.31)	
女	1.00	1.36 (1.09 ~ 1.71)	1.24 (0.88 ~ 1.76)	
居住地	1.00			0.158
城市	1.00	1.67 (1.18 ~ 2.36)	2.18 (1.37 ~ 3.48)	
农村	1.00	1.22 (1.00 ~ 1.50)	1.09 (0.78 ~ 1.52)	
婚姻状况	1.00			0.077
已婚	1.00	1.33 (1.10 ~ 1.60)	1.44 (1.09 ~ 1.91)	
其他	1.00	1.27 (0.80 ~ 2.01)	0.67 (0.25 ~ 1.78)	
受教育水平	1.00			0.766
文盲	1.00	1.24 (0.90 ~ 1.69)	1.41 (0.87 ~ 2.28)	
小学	1.00	1.41 (1.09 ~ 1.83)	1.47 (0.98 ~ 2.22)	
中学及以上	1.00	1.27 (0.90 ~ 1.78)	1.14 (0.68 ~ 1.91)	
是否吸烟	1.00			0.620
否	1.00	1.40 (1.14 ~ 1.72)	1.36 (0.99 ~ 1.85)	
是	1.00	1.17 (0.85 ~ 1.60)	1.28 (0.77 ~ 2.14)	
是否饮酒	1.00			0.945
否	1.00	1.29 (1.04 ~ 1.59)	1.30 (0.95 ~ 1.79)	
是	1.00	1.38 (1.03 ~ 1.86)	1.56 (0.95 ~ 2.56)	
BMI(kg/m^2)	1.00			0.646
体重过轻	1.00	1.38 (0.64 ~ 2.97)	1.77 (0.32 ~ 9.74)	
正常体重	1.00	1.35 (1.07 ~ 1.70)	1.33 (0.86 ~ 2.06)	
超重	1.00	1.28 (0.92 ~ 1.78)	1.44 (0.93 ~ 2.21)	
肥胖	1.00	0.89 (0.53 ~ 1.49)	0.79 (0.42 ~ 1.52)	
是否患有高血压	1.00			0.127
否	1.00	1.42 (1.16 ~ 1.74)	1.21 (0.85 ~ 1.72)	
是	1.00	1.09 (0.78 ~ 1.51)	1.35 (0.88 ~ 2.07)	
是否患有糖尿病	1.00			0.338
否	1.00	1.32 (1.11 ~ 1.57)	1.23 (0.92 ~ 1.64)	
是	1.00	1.09 (0.34 ~ 3.46)	1.68 (0.56 ~ 5.04)	
是否血脂异常	1.00			0.218
否	1.00	1.37 (1.14 ~ 1.65)	1.32 (0.98 ~ 1.78)	
是	1.00	0.84 (0.51 ~ 1.40)	1.09 (0.59 ~ 2.02)	
是否患有肝脏疾病	1.00			0.229
否	1.00	1.27 (1.07 ~ 1.52)	1.25 (0.96 ~ 1.64)	
是	1.00	4.05 (1.39 ~ 11.83)	5.61 (1.47 ~ 21.44)	

注:类 1 为参考水平。

3　讨　论

本研究基于 CHARLS 数据,首次探讨了 CHG 动态变化与中老年人群 CVD 之间的关系，在对多种混杂因素进行调节后,发现 CHG 变化与 CVD 之间仍存在显著的线性关联，尤其是在 CHG 持续高水平的群体中,心血管风险显著增加。这一发现表明,CHG 作为一个新提出的代谢综合指标，可能为现有的 CVD 预防策略提供新的参考依据。

一项研究表明相比于 TyG,CHG 是一个更显著的 CVD 风险预测因子[8],但其仅关注单次检测的CHG 与 CVD 的关联，并未考虑 CHG 的动态变化与 CVD 的关联。而近来的多项研究表明,代谢指标的动态变化往往可能比单次检测的指标提供更准确的疾病风险预测,如估计葡萄糖处置率[4]、甘油三酯葡萄糖 – 体质指数[15]、甘油三酯葡萄糖 – 腰围指数[16]等胰岛素抵抗指标与 CVD、中风的关联。针对 CHG 这个新提出的指标，目前尚未有研究探索其动态改变与 CVD 的关联。

为了填补上述研究空白，本研究根据 K-means 聚类将两轮调查的 CHG 动态变化分为三类，三类的 CHG 都呈现轻微的下降趋势,进一步分析发现,这是由于构成 CHG 的总胆固醇、HDL 以及空腹血糖在 2015 年的水平都低于 2012 年,与之前的研究一致[16]。与 CHG 持续低水平的类 1 相比,类 2(持续中水平)、类 3（持续高水平）的个体发生 CVD 的风险显著增加,当根据累积 CHG 的四分位数对个体进行分类时,累积 CHG 最高的群体与 CVD、中风和心脏病的风险最高。RCS 结果显示累积 CHG 与 CVD、中风的风险呈正线性关系。这一发现与之前关于 CHG 与 CVD 关系的研究[8]结果一致,该研究将单次检测的 CHG 划分为四分位数，发现与最低的四分位数 Q1 相比,Q2

（*HR*=1.22, 95% *CI*:1.06 ~ 1.41, *P*=0.005），Q3（*HR*=1.24, 95%*CI*:1.08 ~ 1.44, *P*=0.003）发生 CVD 的风险更高。

CHG 是由血脂和血糖构成的复合指标，其与 CVD 的关联的机制尚未得到充分探索，但其构成部分对 CVD 发生的作用机制已被广泛研究。比如，HDL 通过逆向胆固醇转运机制[17]，抑制炎症反应[18]，起到保护血管健康的作用；血糖可以通过氧化应激和炎症反应加速 CVD 的发生[19]；胆固醇水平的波动会导致产生氧化压力、损伤内皮细胞，并激活炎症反应[20]。在此基础上，本研究推测，CHG 的动态变化可能通过脂质代谢和糖代谢引发氧化应激、炎症等病理过程，从而增加 CVD 发生的风险。相比于传统的 TyG 和总胆固醇 /HDL 比值[21-22]，CHG 提供了一个更为全面的代谢评估框架，使得它能够捕捉更多潜在的心血管风险因素，具备更优的风险识别能力。

但本研究也存在一些局限性，一是，研究结局基于参与对象的自我报告确定，可能存在回忆偏差，但先前研究表明自报患病数据与医疗系统数据一致性较高[23]。二是，结局事件的具体发生时间无法获得，本研究在分析时采用近似生存时间进行建模，这种处理可能引入生存时间的测量误差。此外，研究主要基于中国中老年人群，在不同文化背景和不同地区的群体以及青年群体中推广性有待考证，未来的研究应进一步探索其他人群中的 CHG 变化与 CVD 的关系。

综上，本研究首次探索了 CHG 的动态变化和 CVD 风险的关系，并发现两者之间存在显著的线性关联。作为一种新型的代谢复合指标，CHG 具备成本低廉、计算简便等特点，适用于经济和医疗资源较为落后地区的大规模人群筛查，为今后 CVD 的风险预测提供了新的参考。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors,1990-2019[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(25): 2982-3021.

[2] Campbell NRC, Ordunez P, Giraldo G, et al. WHO HEARTS: A global program to reduce cardiovascular disease burden: experience implementing in the Americas and opportunities in Canada [J]. Canadian Journal of Cardiology, 2021, 37(5): 744-755.

[3] Wang L, Wang YZ, Ji ZX, et al. Trends of cause-specific cardiovascular disease mortality in China, 2009-2019: a nationwide longitudinal study[J]. Annals of Medicine, 2025, 57(1): 2455534.

[4] Yan LQ, Zhou Z, Wu X, et al. Association between the changes in the estimated glucose disposal rate and new-onset cardiovascular disease in middle-aged and elderly individuals: A nationwide prospective cohort study in China[J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2025, 27(4): 1859-1867.

[5] Jiang LQ, Zhu TX, Song WJ, et al. Assessment of six insulin resistance surrogate indexes for predicting stroke incidence in Chinese middle-aged and elderly populations with abnormal glucose metabolism: a nationwide prospective cohort study[J]. Cardiovascular Diabetology, 2025, 24(1): 56.

[6] Mansoori A, Nosrati M, Dorchin M, et al. A novel index for diagnosis of type 2 diabetes mellitus: Cholesterol, High density lipoprotein, and Glucose (CHG) index[J]. Journal of Diabetes Investigation, 2025, 16 (2): 309-314.

[7] Rhee EJ, Han K, Ko SH, et al. Increased risk for diabetes development in subjects with large variation in total cholesterol levels in 2,827,950 Koreans: A nationwide population-based study [J]. PLOS One, 2017, 12(5): e0176615.

[8] Mo DG, Zhang P, Zhang M, et al. Cholesterol, high-density lipoprotein, and glucose index versus triglyceride-glucose index in predicting cardiovascular disease risk: a cohort study [J]. Cardiovascular Diabetology, 2025, 24(1): 116.

[9] Chen XJ, Ding JC, Shi Z, et al.Association of longitudinal trajectories of fasting plasma glucose with all-cause and cardiovascular mortality among a Chinese older population: a retrospective cohort study [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 1335.

[10] Liu W, Fan LY, Shi D, et al. Physiological measures variability and risks of heart disease and stroke: evidence from three cohort studies [J]. BMC Medicine, 2024, 22(1): 590.

[11] Zhao YH, Hu YS, Smith JP, et al. Cohort profile: the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) [J]. International Journal of Epidemiology, 2014, 43(1): 61-68.

[12] 范超群，王梅，冯强，等. 中国老年人体重异常与体质水平的关系研究：基于第五次国民体质监测数据 [J]. 协和医学杂志，2025，16(3)：617-626.
Fan CQ, Wang M, Feng Q, et al. Association between abnormal body weight and physical fitness levels in Chinese older adults:findings from the 5th National physical fitness surveillance in China [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2025, 16 (3): 617-626.(In Chinese)

[13] 刘明波，何新叶，杨晓红，等.《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志，2024，29(4)：305-324.
Liu MB, He XY, Yang XH, et al. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2023[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2024, 29(4): 305-324.(In Chinese)

[14] Yao JN, Zhou F, Ruan LZ, et al. Association between estimated glucose disposal rate control level and stroke incidence in middle-aged and elderly adults [J]. Journal of Diabetes, 2024, 16(8): e13595.

[15] Qiao J, Chen X, Pang J, et al. Relationship between triglyceride glucose-body mass index baselines and variation with future cardiovascular diseases risk in the middle-aged and elderly individuals[J]. Frontiers in Endocrinology, 2025, 16: 1514660.

[16] Wang X, Miao S. Enhanced stroke risk stratification using Triglyceride-Glucose-Waist circumference in Chinese adults without diabetes[J]. American Journal of Preventive Medicine, 2025, 68(5): 932-943.

[17] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport[J]. Circulation Research, 2019, 124(10): 1505-1518.

[18] Mineo C, Shaul PW. Novel biological functions of high-density

（下转第 3915 页）

adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(5): 351-365.

[14] Braun G, Herberth G, Krauss M, et al. Neurotoxic mixture effects of chemicals extracted from blood of pregnant women[J]. Science, 2024, 386(6719): 301-309.

[15] Kang H, Ding N, Karvonen-Gutierrez CA, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and lipid trajectories in women 45-56 years of age: the study of women's health across the nation[J]. Environmental Health Perspectives, 2023, 131(8): 87004.

[16] Liu BK, Zhu L, Wang ML, et al. Associations between Per- and Polyfluoroalkyl Substances Exposures and Blood Lipid Levels among Adults-A Meta-Analysis [J]. Environmental Health Perspectives, 2023, 131(5): 56001.

[17] Xu PW, Nian M, Xiang J, et al. Emerging PFAS exposure is more potent in altering childhood lipid levels mediated by mitochondrial DNA copy number [J]. Environmental Science & Technology, 2025, 59(5): 2484-2493.

[18] Yang W, Ling X, He SJ, et al. PPAR α /ACOX1 as a novel target for hepatic lipid metabolism disorders induced by per- and polyfluoroalkyl substances: An integrated approach [J]. Environment International, 2023, 178: 108138.

[19] 宋勇峰,王凯. 甲状腺疾病和脂代谢[J]. 临床心血管病杂志, 2022,38(9):692-695.
Song YF, Wang K. Thyroid disease and lipid metabolism [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2022, 38(9): 692-695.(In Chinese)

[20] Du XS, Wu YT, Tao GH, et al. Association between PFAS exposure and thyroid health: A systematic review and meta-analysis for adolescents, pregnant women, adults and toxicological evidence[J]. Science of the Total Environment, 2024, 953: 175958.

[21] Song PG, Zhang Y, Yu JY, et al. Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Pediatrics, 2019, 173(12): 1154-1163.

[22] Pan K, Xu J, Long XP, et al. The relationship between perfluoroalkyl substances and hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. Environmental Research, 2023, 232: 116362.

[23] Averina M, Brox J, Huber S, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and dyslipidemia, hypertension and obesity in adolescents. The Fit Futures study [J]. Environmental Research, 2021, 195: 110740.

[24] Yamamoto J, Yamane TKI, Oishi Y, et al. Perfluorooctanoic acid binds to peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes [J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2015, 79(4): 636-639.

[25] Berta E, Lengyel I, Halmi S, et al. Hypertension in thyroid disorders [J]. Frontiers in Endocrinology, 2019, 10: 482.

[26] Fassler CS, Pinney SE, Xie CC, et al. Complex relationships between perfluorooctanoate, body mass index, insulin resistance and serum lipids in young girls [J]. Environmental Research, 2019, 176: 108558.

[27] 中华医学会糖尿病学分会. 胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022 版)[J]. 中华糖尿病杂志,2022,14(12):1368-1379.
Chinese Diabetes Society. Expert consensus on clinical issues related to insulin resistance (2022 Edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2022, 14(12): 1368-1379.(In Chinese)

[28] Kim S, Thapar I, Brooks BW. Epigenetic changes by per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)[J]. Environmental Pollution, 2021, 279: 116929.

[29] Yu S, Feng WR, Liang ZM, et al. Perfluorooctane sulfonate alternatives and metabolic syndrome in adults: New evidence from the Isomers of C8 Health Project in China [J]. Environmental Pollution, 2021, 283: 117078.

[30] Lagunas-Rangel AF, Kudłak B, Wen L, et al. The potential interaction of environmental pollutants and circadian rhythm regulations that May cause leukemia [J]. Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 2022, 52(22): 4094-4112.

[31] 支梦雪,王建设. 暴露组学在识别环境污染物及其健康危害中的应用进展[J]. 色谱,2024,42(2):142-149.
Zhi MX, Wang JS. Advances in the applications of exposomics in the identification of environmental pollutants and their health hazards[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2024, 42 (2): 142-149. (In Chinese)

[32] Bigambo FM, Wang DD, Sun J, et al. Association between Urinary BPA Substitutes and Precocious Puberty among Girls: A Single-Exposure and Mixed Exposure Approach from a Chinese Case-Control Study[J]. Toxics, 2023, 11(11): 905.

收稿日期:2025-04-25

(上接第 3853 页)

lipoprotein cholesterol [J]. Circulation Research, 2012, 111 (8): 1079-1090.

[19] Gonzalez P, Lozano P, Ros G, et al. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9352.

[20] Valenza G. Specific Brain-Heart Axis-Related pathomechanism in heart failure are revealed through analysis of cardiovascular dynamics[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2023, 81 (13): e109.

[21] Che BZ, Zhong CK, Zhang RJ, et al. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data [J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22(1): 34.

[22] Zhang W, Huo W, Hu H, et al. Dose-response associations of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and triglyceride-glucose index with arterial stiffness risk [J]. Lipids in Health and Disease, 2024, 23(1): 115.

[23] Cui C, Liu L, Zhang T, et al. Triglyceride-glucose index, renal function and cardiovascular disease: a National cohort study [J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22(1): 325.

收稿日期:2025-04-18