

美国成年人非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)与慢性肾脏病风险的关联

梁云¹, 姜雯², 朱春丽³, 杨玉芳^{4*}

¹天津北大医疗海洋石油医院内分泌肾科, 天津

²浙江中医药大学附属第一医院(浙江省中医院)耳鼻喉科, 浙江 杭州

³中国人民解放军联勤保障部队第九六零医院全科医学科, 山东 济南

⁴山东省滨州市滨城区滨北街道社区卫生服务中心内科, 山东 滨州

收稿日期: 2025年12月1日; 录用日期: 2025年12月26日; 发布日期: 2026年1月5日

摘要

目的: 作为一种新提出的脂质指标, 非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)在心血管风险评估和代谢疾病管理中显示出明显优势。然而, 其与慢性肾脏疾病(CKD)的关系尚不清楚。本研究旨在探讨这一潜在关联。方法: 利用2011至2014年全国健康与营养调查(NHANES)数据, 开展了一项包含9420名参与者的横断面研究。采用多变量逻辑回归和限制性立方样条(RCS)模型分析NHHR与CKD之间的关联。同时进行亚组分析和敏感性分析, 评估结果的稳健性。结果: 当NHHR作为连续变量时, 它与CKD风险的增加相关(风险比 = 1.06, 95%置信区间: 1.01~1.12, $p = 0.030$)。作为分类变量时, 调整混杂因素后, NHHR与CKD风险没有明显线性趋势($p = 0.293$)。然而, RCS模型显示两者之间存在J型非线性相关(总体 $p < 0.001$; 非线性 $p < 0.001$), 并且在NHHR = 2.65时CKD风险最低。亚组分析和敏感性分析支持了该结果的稳健性。结论: NHHR水平升高与CKD风险进展呈正相关, 其最佳阈值为2.65, 对应疾病风险最低。这表明, NHHR可能作为预测CKD风险的有效脂质指标。

关键词

非高密度脂蛋白胆固醇, 高密度脂蛋白胆固醇, 慢性肾脏病, NHANES数据库, 横断面研究

The Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Risk of Chronic Kidney Disease among U.S. Adults

*通讯作者。

文章引用: 梁云, 姜雯, 朱春丽, 杨玉芳. 美国成年人非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)与慢性肾脏病风险的关联[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 274-285. DOI: 10.12677/acm.2026.161041

Yun Liang¹, Wen Jiang², Chunli Zhu³, Yufang Yang^{3*}

¹Department of Endocrinology and Nephrology, PKU Care CNOOC Hospital, Tianjin

²The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou Zhejiang

³Department of General Practice, The 960th Hospital of People's Liberation Army, Jinan Shandong

⁴Department of Internal Medicine, Binbei Street Community Health Service Center, Bincheng District, Binzhou Shandong

Received: December 1, 2025; accepted: December 26, 2025; published: January 5, 2026

Abstract

Background and Objective: As a newly proposed lipid ratio index, the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) has demonstrated significant advantages in cardiovascular risk assessment and metabolic disease management. However, its relationship with chronic kidney disease (CKD) remains unclear. This study aimed to investigate this potential association. **Methods:** Utilizing data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) spanning 2011 to 2014, we conducted a cross-sectional study consisting of 9,420 participants. Multivariate logistic regression and restricted cubic spline (RCS) models were employed to examine the association between NHHR and CKD. Subgroup analysis and sensitivity analysis were performed to evaluate the robustness of the results. **Results:** When NHHR was treated as a continuous variable, it was associated with an increased risk of CKD (OR = 1.06, 95% CI: 1.01~1.12, $p = 0.030$). As a categorical variable, NHHR showed no significant linear trend with CKD risk after adjusting for confounding variables (p for trend = 0.293). However, the RCS model revealed a J-shaped nonlinear correlation between them (p for overall < 0.001; p for nonlinear < 0.001), with the lowest CKD risk observed at NHHR = 2.65. Subgroup analysis confirmed the stability of these findings, and sensitivity analysis supported the robustness of this nonlinear relationship. **Conclusions:** Elevated NHHR levels are positively associated with CKD risk progression, with an optimal threshold of 2.65 corresponding to the nadir of disease risk. These findings suggest that NHHR may serve as a clinically useful lipid parameter for CKD risk prediction.

Keywords

Non-HDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, CKD, NHANES, Cross-Sectional Study

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

慢性肾脏病(CKD)构成了全球公共卫生危机,影响全球大约 10%的人口,总计约 8.5 亿人[1]。它会导致肾功能下降,心血管事件风险升高,以及整体死亡率增加。目前,CKD 已成为全球主要死因之一,其患病率不断上升,对公共卫生造成了极大负担[1]。

当前的诊断标准主要依赖尿白蛋白与肌酐比值(UACR)和估算的肾小球滤过率(eGFR)。然而,这些指标在早期检测中的作用受到一定限制:UACR 对肾小管间质损伤和非糖尿病性肾病敏感性不足,而基于血清肌酐计算的 eGFR 容易受到年龄、性别和肌肉量等非肾因素的影响[2]。因此,探索新的生物标志物

以补充现有的诊断体系, 实现 CKD 的早期预警具有重要意义。

近年来, 非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)引起了广泛关注, 因为它能够全面反映脂质代谢紊乱并预测动脉粥样硬化。NHHR 已被确定为心绞痛的危险因素[3], 并显示出对 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者疾病严重程度的预测价值[4]。多项研究表明, NHHR 与高血压、糖尿病(DM)、高尿酸血症和骨质疏松的发生率增加有关[5]-[8], 并可预测糖尿病患者的全因死亡率及心血管死亡率[9]。

然而, NHHR 与美国人口 CKD 风险之间的流行病学关系仍不清楚。虽有研究显示 NHHR 与糖尿病肾病风险增加之间存在关联[10], 但在普通人群中的大规模研究仍然缺乏。因此, 我们的研究探讨了 NHHR 与 CKD 风险之间的剂量反应关系, 旨在为 CKD 的早期筛查提供新的代谢标志物, 并为后续机制研究和干预靶点探索奠定流行病学基础。

2. 方法

2.1. 研究对象

NHANES 是一项基于人群的横断面调查, 旨在评估美国人口的健康和营养状况。本研究使用了 2011 至 2014 年的 NHANES 数据。参与者的排除标准如下: (1) 怀孕; (2) 年龄小于 20 岁; (3) 人口学变量(性别、种族、教育水平)、血肌酐(SCr)、尿白蛋白 - 肌酐比值(UACR)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和总胆固醇(TC)数据不完整; (4) 缺失身体质量指数(BMI)和腰围(WC)数据; (5) 过去 12 个月内进行透析治疗。最终纳入 9420 名参与者。参与者筛选流程图见图 1。



Figure 1. Flowchart of the study population
图 1. 纳入研究人群筛选流程图

2.2. NHHR 和其他指标的评估

各指标使用以下公式计算:

- (1) $NHHR = (TC - HDL - C) (mg/dL) / HDL - C (mg/dL)$ [11];
- (2) $BMI = \text{体重}(kg) / \text{身高}^2 (m^2)$;
- (3) eGFR 使用 CKD-EPI 公式计算[12];
- (4) $UACR(mg/g) = \text{尿白蛋白}(mg/dL) / \text{尿肌酐}(g/dL)$ 。

2.3. CKD、高血压、DM、心血管疾病的诊断

CKD 定义为估算肾小球滤过率(eGFR) ≤ 60 ml/min/1.73m² 或尿白蛋白肌酐比值(UACR) ≥ 30 mg/g [13]。高血压或 DM 的诊断基于问卷中自我报告的信息。心血管疾病(CVD)是通过问卷中自我报告的充血性心力衰竭、冠心病、心脏病发作或中风病史来确定[14]。

2.4. 其他协变量的评估

收集以下协变量作为基线数据。年龄、性别、种族和教育程度等人口学数据是通过标准化家庭访谈获得的。种族分为：墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人以及其他种族。受教育程度分为：不到 9 年级、9~11 年级、高中毕业、有部分大学经历或副学士学位、大学毕业或以上。BMI 和 WC 来自体检结果。甘油三酯(TG)、TC、HDL-C、血清葡萄糖(GLU)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总钙(Ca)、磷(P)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和血尿酸(SUA)均通过标准化实验室获得。尿白蛋白和肌酐也按照标准收集。体力活动包括高强度、中强度和低强度。无论在访谈时的吸烟状况如何，凡一生中吸烟至少 100 支的人均定义为吸烟者；在调查前一年至少饮用 12 杯酒的人被视为饮酒者。

2.5. 统计学方法

对所有连续变量进行了正态性检验，不符合正态分布的连续变量，采用中位数和四分位数描述，并通过 Mann-Whitney U 检验进行分析。分类变量以频数和百分比表示，并采用卡方检验进行比较。

采用多变量逻辑回归分析 NHHR (分别作为连续变量、分类变量)与 CKD 之间的关联。为避免混杂因素的干扰，分别构建四个模型：模型 0 未调整；模型 1 调整年龄、性别、种族和教育水平；模型 2 进一步调整高血压、DM、CVD、体力活动、吸烟和饮酒状况；模型 3 进一步调整 BMI、WC、GLU、BUN、SCr 和 SUA。在分类模型中，NHHR 按四分位数分为 Q1-Q4 组，其中 Q1 为参照组。采用限制性立方样条(RCS)模型观察 NHHR 与 CKD 之间潜在的剂量反应关系，并在第 10、50 和 90 百分位处设置三个节点。RCS 模型中的协变量调整方式与逻辑回归模型中相同。

随后，运用亚组分析验证结果的一致性，将参与者按以下标准进行分组：年龄(≤ 44 岁、45~59 岁、 ≥ 60 岁)、性别、种族、教育水平、BMI (< 18.5 kg/m²、18.5~24.9 kg/m²、25.0~29.9 kg/m²、 ≥ 30 kg/m²)、吸烟、饮酒、体力活动、高血压、DM 和 CVD。运用敏感性分析评估关联的稳健性。方法一：将高脂血症患者除外，重新按 NHHR 四分位数分组，评估 NHHR 与 CKD 的关联；方法二，采用受试者工作特征(ROC)曲线确定最佳截断值，并按该值将 NHHR 分为两组，观察每组中两者的关系。

所有统计分析均使用 R (版本 4.4.2)和 SPSS (版本 27)软件进行， $p < 0.05$ 表示有统计学意义。

3. 结果

3.1. 参与者的基线特征

本研究共纳入 9420 名参与者，其中非 CKD 组 7749 人，CKD 组 1671 人(表 1)。两组基线特征存在显著差异($p < 0.05$)。CKD 组年龄较大(中位数：64 岁 vs. 45 岁)，女性比例更高(53.32% vs. 50.08%)，非西班牙裔黑人比例更高(30.04% vs. 20.42%)，教育程度较低(如：“九年级以下”所占比例为 13.05% vs. 7.34%)。CKD 组的代谢和肾功能指标明显较差，如 BMI 更高(28.80 kg/m² vs. 27.50 kg/m²)、腰围更大(102.00 cm vs. 96.30 cm)、TG 更高(135.00 mg/dL vs. 114.00 mg/dL)、GLU 更高(5.61 mmol/L vs. 5.16 mmol/L)、BUN 更高(15.00 mg/dL vs. 12.00 mg/dL)、UACR 更高(41.21 mg/g vs. 6.29 mg/g)，而 eGFR 更低(59.93 mL/min/1.73m² vs. 97.42 mL/min/1.73m²)，而 TC 反而较低(184.00 mg/dL vs. 189.00 mg/dL)，考虑应用降脂药物所致。此

外,CKD 组高血压(63.51% vs. 29.68%)、DM (29.73% vs. 8.52%)、CVD (24.17% vs. 5.94%)以及吸烟(49.85% vs. 41.63%)的发病率明显升高。相反,CKD 组进行体力活动比例较低,如“低强度”(23.35% vs. 29.42%)。值得注意的是,两组之间 NHHR 无明显差异(中位数: 2.69 vs. 2.64, $p=0.157$)。这表明 NHHR 与 CKD 之间的关系可能不是简单的线性关系,而是在特定阈值或区间内发生风险变化。例如,当 NHHR 偏低或偏高时,CKD 风险可能显著增加。考虑到这一点,我们更深入地探究了两者之间的关联。

Table 1. Baseline characteristics of the study population

表 1. 参与者的基线特征

项目	总人数(N = 9420)	非 CKD (N = 7749)	CKD (N = 1671)	<i>p</i> value
年龄(years)	48.00 (34.00, 62.00)	45.00 (32.00, 59.00)	64.00 (51.00, 75.00)	<0.001
性别, n (%)				0.016
男	4648 (49.34)	3868 (49.92)	780 (46.68)	
女	4772 (50.66)	3881 (50.08)	891 (53.32)	
种族 n (%)				<0.001
墨西哥裔美国人	1130 (12.00)	973 (12.56)	157 (9.40)	
其他西班牙裔	921 (9.78)	775 (10.00)	146 (8.74)	
非西班牙裔白种人	3817 (40.52)	3136 (40.47)	681 (40.75)	
非西班牙裔黑种人	2084 (22.12)	1582 (20.42)	502 (30.04)	
其他	1468 (15.58)	1283 (16.56)	185 (11.07)	
教育水平, n (%)				<0.001
低于 9 年级	787 (8.35)	569 (7.34)	218 (13.05)	
9~11 年级	1270 (13.48)	977 (12.61)	293 (17.53)	
高中	2025 (21.50)	1651 (21.31)	374 (22.38)	
大学经历或副学士学位	2904 (30.83)	2435 (31.42)	469 (28.07)	
大学毕业或以上	2434 (25.84)	2117 (27.32)	317 (18.97)	
BMI (kg/m ²)	27.70 (24.10, 32.30)	27.50 (23.90, 31.90)	28.80 (25.10, 33.80)	<0.001
WC (cm)	97.20 (87.00, 108.20)	96.30 (86.20, 107.20)	102.00 (92.10, 112.60)	<0.001
TG (mg/dL)	117.00 (78.00, 183.00)	114.00 (76.00, 177.00)	135.00 (87.00,208.50)	<0.001
TC (mg/dL)	188.00 (163.00, 216.00)	189.00 (164.00, 215.00)	184.00 (158.00, 217.00)	0.008
HDL-C (mg/dL)	50.00 (42.00, 61.00)	50.00 (42.00, 61.00)	49.00 (40.00, 60.00)	<0.001
NHHR	2.65 (1.93, 3.59)	2.64 (1.93, 3.57)	2.69 (1.92, 3.67)	0.157
GLU (mmol/L)	5.22 (4.77, 5.83)	5.16 (4.72, 5.72)	5.61 (5.00, 6.94)	<0.001
ALT (U/L)	43.00 (21.00, 65.00)	43.00 (21.00, 64.00)	44.00 (19.00, 68.00)	0.876
AST (U/L)	23.00 (19.00, 27.00)	23.00 (19.00, 27.00)	23.00 (19.00, 28.00)	0.294
Ca (mg/dL)	9.40 (9.20, 9.60)	9.40 (9.20, 9.60)	9.40 (9.20, 9.70)	0.075
P (mmol/L)	1.23 (1.10, 1.32)	1.20 (1.10, 1.32)	1.23 (1.10, 1.32)	0.232
BUN (mg/dL)	12.00 (10.00, 15.00)	12.00 (9.00, 15.00)	15.00 (11.00, 21.00)	<0.001
SCr (mg/dL)	0.85 (0.72, 1.01)	0.83 (0.71, 0.97)	1.05 (0.81, 1.32)	<0.001

续表

eGFR (ml/min/1.73m ²)	94.62 (78.07, 109.21)	97.42 (83.85, 110.87)	59.93 (50.35, 93.44)	<0.001
UACR (mg/g)	7.07 (4.63, 13.45)	6.29 (4.34, 10.00)	41.21 (12.50, 96.27)	<0.001
SUA (umol/L)	315.20 (261.70, 374.70)	309.30 (255.80, 368.80)	350.90 (291.50, 422.30)	<0.001
体力活动, n (%)				
高强度	1681 (17.85)	1462 (18.87)	219 (13.11)	<0.001
中强度	3131 (33.25)	2668 (34.44)	463 (27.72)	<0.001
低强度	2669 (28.35)	2279 (29.42)	390 (23.35)	<0.001
高血压, n (%)	3358 (35.68)	2298 (29.68)	1060 (63.51)	<0.001
DM, n (%)	1122 (12.24)	644 (8.52)	478 (29.73)	<0.001
CVD, n (%)	857 (9.15)	459 (5.94)	398 (24.17)	<0.001
吸烟, n (%)	4057 (43.09)	3225 (41.63)	833 (49.85)	<0.001
饮酒, n (%)	6409 (73.61)	5326 (74.67)	1083 (68.81)	<0.001

3.2. NHHR 与 CKD 之间的关联

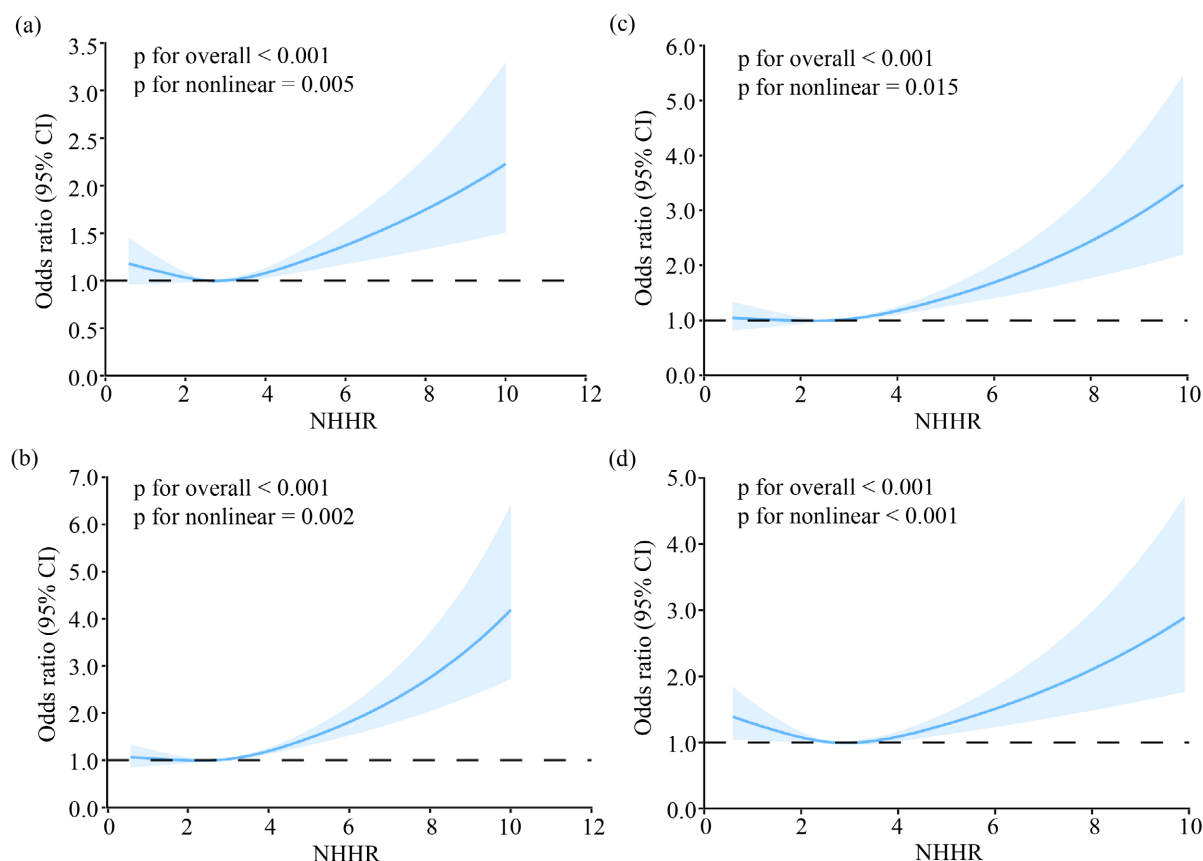
连续模型中, NHHR 与 CKD 发病率相关(表 2)。未调整的模型 0 显示比值比(OR)为 1.06 (95%置信区间: 1.02~1.10; $p = 0.005$)。在调整人口学因素后(模型 1), 关联增强(OR = 1.12, 95% CI: 1.07~1.17; $p < 0.001$), 并在模型 2 中仍然显著(OR = 1.11, 95% CI: 1.06~1.16; $p < 0.001$)。然而, 在模型 3 中进一步调整人体测量和生化指标(BMI、WC、GLU 等)后, 效应有所减弱(OR = 1.06, 95% CI: 1.01~1.12; $p = 0.030$), 提示这些变量可能部分干扰了该关联。分类模型中, NHHR 在模型 1 (OR = 1.22, 95% CI: 1.03~1.43; p for trend = 0.001)和模型 2 (OR = 1.21, 95% CI: 1.01~1.44; p for trend = 0.011)中与 CKD 风险增加相关。值得注意的是, 模型 3 中这种关联消失(Q4 OR = 0.96, 95% CI: 0.78~1.18; p for trend = 0.293), 提示生物标志物(如 BMI、WC)可能混杂或中介了两者的关联。RCS 分析显示, 各个调整模型中, NHHR 与 CKD 风险存在非线性关联(图 2)。在未调整模型 A 中, 观察到两者之间存在明显的剂量反应关系。在调整人口学指标(模型 B)后, 虽关联强度略有减弱, 但总体趋势仍然存在。进一步调整高血压、DM、CVD、体力活动、吸烟和饮酒(模型 C)后, 风险曲线有所缓和, 提示这些临床和生活方式因素可能存在部分混杂效应。最后, 进一步调整 BMI、WC、GLU、BUN、SCr 和 SUA (模型 D)后, 关联更加显著, 表明代谢和肾功能指标在两者关系中起到部分中介作用。在所有模型中, RCS 曲线始终显示出 J 形模式, 在 NHHR 较低和较高时, CKD 风险均升高, 即使在调整人口学、临床、代谢指标后仍然如此。

Table 2. Association between NHHR and CKD

表 2. NHHR 与 CKD 之间的关联

结果	连续模型			分类模型			
	OR (95% CI)	p 值	Q1	Q2	Q3	Q4	p for trend
模型 0	1.06 (1.02~1.10)	0.005	1 (Ref.)	0.90 (0.77~1.04)	0.96 (0.82~1.11)	1.05 (0.91~1.22)	0.200
模型 1	1.12 (1.07~1.17)	<0.001	1 (Ref.)	0.88 (0.75~1.04)	0.99 (0.84~1.16)	1.22 (1.03~1.43)	0.001
模型 2	1.11 (1.06~1.16)	<0.001	1 (Ref.)	0.91 (0.76~1.09)	0.97 (0.81~1.16)	1.21 (1.01~1.44)	0.011
模型 3	1.06 (1.01~1.12)	0.030	1 (Ref.)	0.84 (0.69~1.03)	0.88 (0.72~1.08)	0.96 (0.78~1.18)	0.293

模型 0: 未调整; 模型 1: 调整了年龄、性别、种族、教育水平; 模型 2: 进一步调整了高血压、DM、CVD、体力活动、吸烟、饮酒; 模型 3: 又进一步调整了 BMI、WC、GLU、BUN、SCr、SUA。缩写: OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval; Ref. = Reference group.



(a): 未调整; (b): 调整了年龄、性别、种族、教育水平; (c): 进一步调整了高血压、DM、CVD、体力活动、吸烟、饮酒; (d): 又进一步调整了 BMI、WC、GLU、BUN、SCr、SUA。

Figure 2. Restricted cubic spline model of the association between NHHR and CKD

图 2. NHHR 与 CKD 之间的剂量反应关系

3.3. 亚组分析

如图 3 所示,在总体人群中,NHHR 与 CKD 风险显著正相关($OR = 1.12, 95\% CI: 1.07 \sim 1.17, p < 0.001$)。该关联在年龄 ≤ 44 岁的人群中较强($OR = 1.18, p < 0.001$),在 ≥ 60 岁的人群中仍然明显($OR = 1.12, p = 0.003$)。女性的相关性高于男性(女性 $OR = 1.15, p < 0.001$; 男性 $OR = 1.10, p = 0.005$)。墨西哥裔美国人和非西班牙裔白人相关性偏高($OR = 1.18, p = 0.031$; $OR = 1.14, p < 0.001$)。低学历人群(小学以下: $OR = 1.18, p = 0.034$)和高学历人群(大学毕业: $OR = 1.22, p < 0.001$)相关性较高。在正常体重、超重和肥胖组中观察到显著关联($OR = 1.18, p = 0.006$; $OR = 1.13, p = 0.006$; $OR = 1.10, p = 0.004$),但在体重不足的亚组中未观察到明显相关($p = 0.157$)。无论是否存在高血压、DM 和 CVD,两者之间均存在关联。然而,在 CVD 患者中未观察到相关($p = 0.080$),这提示使用降脂药可能会掩盖两者的相关性。此外,该关联在不同的吸烟、饮酒或体力活动水平下均保持稳健。所有亚组变量中均未检测到交互作用(所有 $p > 0.05$)。总体而言,这种关联是稳健的,尤其是在年龄 ≤ 44 岁或 ≥ 60 岁的墨西哥裔和非西班牙裔白人女性,以及体重正常、超重和肥胖个体中,这为制定分层干预策略提供了参考。

3.4. 敏感性分析

为了进一步验证结果的稳健性,我们使用两种不同方法进行敏感性分析,并对年龄、性别、种族、

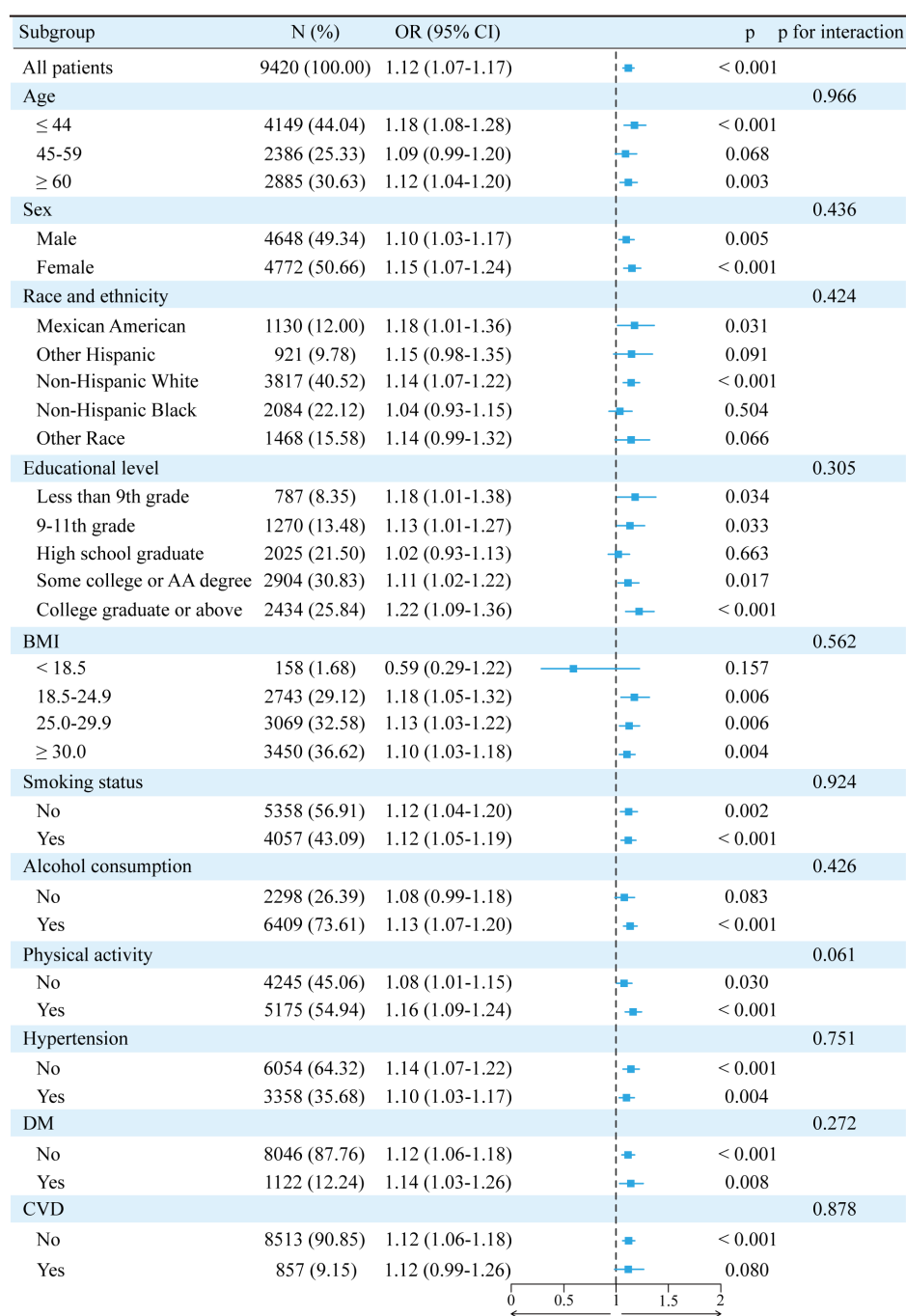


Figure 3. Subgroup analysis of the association between NHHR and CKD

图 3. 不同亚组中 NHHR 与 CKD 之间的关联

教育水平、高血压、DM、CVD、体力活动、吸烟、饮酒、BMI、WC、GLU、BUN、SCr 和 SUA 进行调整(表 3)。方法 1: 排除高胆固醇血症患者, 将剩余参与者按 NHHR 四分位数分组。结果显示, 与参考组 (Q1)相比, 各组 OR 无明显差异: Q2 OR = 0.92 (95% CI: 0.73~1.16; $p = 0.462$), Q3 OR = 0.87 (95% CI: 0.68~1.11; $p = 0.259$), Q4 OR = 1.03 (95% CI: 0.80~1.32; $p = 0.837$), p for trend 为 0.475, 反证了高胆固醇与 CKD 关联的稳定性。方法 2: 运用 ROC 曲线确定 NHHR 最佳截断值(5.232), 按该值将参与者分为两

组： ≤ 5.232 和 > 5.232 。结果显示，NHHR > 5.232 组 CKD 风险显著增加(OR = 1.77; 95% CI: 1.36~2.30; $p < 0.001$)。这都表明高 NHHR 水平与 CKD 风险显著相关，进一步支持 NHHR 作为 CKD 风险的潜在标志物。虽然在排除高胆固醇血症患者后关联不再明显，但这恰恰提示高胆固醇可能在 CKD 的发病机制中起关键作用。

Table 3. Sensitivity analysis
表 3. 敏感性分析

NHHR	OR (95% CI)	<i>p</i> value	<i>p</i> for trend
排除了高胆固醇血症患者			
Q1	1 (Ref.)		
Q2	0.92 (0.73~1.16)	0.462	0.475
Q3	0.87 (0.68~1.11)	0.259	
Q4	1.03 (0.80~1.32)	0.837	
≤ 5.232	1 (Ref.)		<0.001
> 5.232	1.77 (1.36~2.30)		

调整了年龄、性别、种族、教育水平、高血压、DM、CVD、体力活动、吸烟、饮酒、BMI、WC、GLU、BUN、SCr、SUA。缩写：OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval; Ref. = Reference group.

4. 讨论

在这项关于 9420 名美国成人的横断面研究中，发现 NHHR 升高的个体更可能发展为 CKD。进行多变量调整后，两者之间仍呈正相关。RCS 模型也显示明显的剂量反应关系，且参考值为 2.65 时风险最低。这些发现表明两者之间存在稳健的非线性关联，提示 NHHR 可能作为 CKD 潜在的早期风险标志物。

近年来，许多研究集中于脂质参数与 CKD 的关联。一项回顾性队列研究表明，LDL-C 与男性的 eGFR 呈负相关，高 LDL-C 水平可能是新发 CKD 的风险因素[15]。在一项非洲人群的孟德尔随机化研究中，LDL-C 与 eGFR 之间存在因果关系($\beta = 1.228, p = 0.001$)，同时发现 TG 对 eGFR 也有显著的因果影响($\beta = -1.3, p = 0.039$) [16]。中国中老年人人群中，较高的残余胆固醇亦与 CKD 风险增加相关[17]。与此同时，一项中国的前瞻性研究表明，TG、TC/HDL-C 及 TG/HDL-C 都与 CKD 风险显著相关，提出联合脂质指标的关联性比单一指标更为明显[18]。脂毒性是 CKD 的重要发病机制之一，脂质沉积会引发炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激及细胞凋亡，从而促进 CKD 发展[19]。研究表明，脂毒性通过降低 nephrin 和 podocin 表达破坏滤过屏障的完整性，导致足细胞足突消失；脂质沉积在系膜细胞产生过量的细胞外基质促进肾小球纤维化，损害肾小球滤过功能；同样，肾小管细胞的脂毒性可能导致溶质重吸收受损和肾浓缩能力下降；总体而言，这些过程共同加剧了 CKD[20]。此外，研究发现，莫诺苷通过激活 AMPK α 促进 TFEB 核转位介导的脂质自噬抑制 NLRP3 炎症小体的激活，从而延缓 CKD 进展，这提示自噬失调可能是脂毒性促进 CKD 的另一途径[21]。然而，关于新型脂质参数 NHHR 与 CKD 关系的研究仍有限，尤其在人群中。NHHR 是一种用于评估动脉粥样硬化的新型复合指标[22]，它同时整合促动脉粥样硬化脂蛋白(non-HDL-C)与抗动脉粥样硬化脂蛋白(HDL-C)之间的平衡，从而能更全面地反映脂质代谢异常。由于易检测、成本效益高以及动态监测价值，它不仅在心血管和代谢疾病领域显示预测价值，在甲状腺功能障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停、肌少症[23]-[25]等疾病也具有预测意义。因此，我们探讨了 NHHR 与 CKD 的关联，旨在寻找 CKD 早期预警的生物标志物，以促进临床诊断和及时干预。

与以往研究相比，本研究使用更大样本量，提高了研究结果的可靠性。并且，我们确定了 NHHR 的

最佳参考值(2.65),丰富了先前的研究,可能为未来临床干预目标和公共卫生策略提供参考。然而,本研究仍存在许多局限性。首先,观察性研究无法确立 NHHR 与 CKD 的因果关联,再者,横断面数据限制了评估 NHHR 或肾功能随时间变化的能力。另外,低 NHHR 条件下也观察到患病风险增加,不能排除营养不良、炎症、恶病质等混杂因素干扰,亦不能否认两者之间可能存在“反向因果”关系。因为当患 CKD 时,营养素流失、微炎症状态、恶病质形成等均可能导致 NHHR 降低。所以,未来的研究应采用前瞻性设计,进一步探讨 NHHR 的临床价值,包括预测新发 CKD 及其进展或预后,从而为临床应用提供更有有力证据。此外,未来研究应探讨 CKD 分期中 NHHR 的预测阈值,或将其纳入临床预测模型,来改善个体化风险分层。

目前,除了脂质指标以外,还证实许多其他指标与 CKD 发展相关。在多民族动脉粥样硬化研究(MESA)和地理及种族差异导致中风的原因(REGARDS)队列中,血浆可溶性肿瘤坏死因子受体 1 和 2 (TNFR-1 和 TNFR-2)的浓度与非 DM 人群 CKD 的发生率持续相关[26]。血清白介素-6 (IL-6)、BUN 和血红蛋白(Hb)水平也与 CKD 的进展相关[27]。一项荟萃分析发现[28],在 CKD 研究中最常见的血浆生物标志物包括 TNFR1、成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)、TNFR2、肾损伤分子-1 (KIM-1)、可溶性尿激酶纤溶酶原激活物受体(suPAR)等,但不同研究队列之间仍存在较大异质性。相信随着研究的推进,将会发现更多方便且准确的生物标志物,用于预测 CKD 的发生和发展。

5. 结论

NHHR 水平升高与 CKD 风险增加显著相关, NHHR = 2.65 对应疾病最低风险。特别是,对于年龄 ≤ 44 岁或 ≥ 60 岁的墨西哥裔和非西班牙裔白人女性,以及体重正常、超重和肥胖的个体,其早期预警意义更大。这一发现为临床医生早期识别和干预 CKD 提供了新视角,有助于制定统一的疾病预防和分层管理策略,并提供精准风险控制,来减轻公共卫生负担。

参考文献

- [1] Kovesdy, C.P. (2022) Epidemiology of Chronic Kidney Disease: An Update 2022. *Kidney International Supplements*, **12**, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- [2] Stevens, P.E., Ahmed, S.B., Carrero, J.J., Foster, B., Francis, A., Hall, R.K., et al. (2024) KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **105**, S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- [3] Cui, Y. and Choi, M. (2024) Association between the Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Angina Pectoris in US Adults: A Cross-Sectional Retrospective Study Based on NHANES 2009-2018. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 347. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02343-2>
- [4] Gao, P., Zhang, J. and Fan, X. (2022) NHHR: An Important Independent Risk Factor for Patients with Stemi. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **23**, Article No. 398. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2312398>
- [5] Wu, J. and Guo, J. (2024) Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Hypertension in American Adults: A NHANES Cross-Sectional Study. *Frontiers in Physiology*, **15**, Article ID: 1398793. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1398793>
- [6] Tan, M., Weng, L., Yang, Z., Zhu, S., Wu, S. and Su, J. (2024) The Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Type 2 Diabetes Mellitus: Recent Findings from NHANES 2007-2018. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02143-8>
- [7] Wang, Z., Wu, M., Du, R., Tang, F., Xu, M., Gu, T., et al. (2024) The Relationship between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Hyperuricaemia. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02171-4>
- [8] Wang, J., Li, S., Pu, H. and He, J. (2024) The Association between the Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the Risk of Osteoporosis among U.S. Adults: Analysis of NHANES Data. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02152-7>
- [9] Yu, B., Li, M., Yu, Z., Zheng, T., Feng, X., Gao, A., et al. (2024) The Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to

- High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) as a Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults with Diabetes or Prediabetes: NHANES 1999-2018. *BMC Medicine*, **22**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03536-3>
- [10] Pan, J., Li, C., Zhang, J., Sun, Z., Yu, X., Wan, Q., *et al.* (2024) Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Diabetic Kidney Disease in Patients with Diabetes in the United States: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02308-5>
- [11] Qi, X., Wang, S., Huang, Q., Chen, X., Qiu, L., Ouyang, K., *et al.* (2024) The Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Risk of Depression among US Adults: A Cross-Sectional NHANES Study. *Journal of Affective Disorders*, **344**, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.064>
- [12] Wang, D., Hu, X., Jin, H., Liu, J., Chen, X., Qin, Y., *et al.* (2024) Impaired Kidney Function and the Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease among Chinese Hypertensive Adults: Using Three Different Equations to Estimate the Glomerular Filtration Rate. *Preventive Medicine*, **180**, Article 107869. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107869>
- [13] August, P. (2023) Chronic Kidney Disease—Another Step Forward. *New England Journal of Medicine*, **388**, 179-180. <https://doi.org/10.1056/nejme2215286>
- [14] Zhu, R., Wang, R., He, J., Wang, L., Chen, H., Niu, X., *et al.* (2024) Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages by Social Determinants of Health. *JAMA Network Open*, **7**, e2445309. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.45309>
- [15] Osanami, A., Tanaka, M., Furuhashi, M., Ohnishi, H., Hanawa, N., Yamashita, T., *et al.* (2022) Increased LDL-Cholesterol Level Is Associated with Deterioration of Renal Function in Males. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 1888-1895. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac111>
- [16] Kintu, C., Soremekun, O., Kamiza, A.B., Kalungi, A., Mayanja, R., Kalyesubula, R., *et al.* (2023) The Causal Effects of Lipid Traits on Kidney Function in Africans: Bidirectional and Multivariable Mendelian-Randomization Study. *eBio-Medicine*, **90**, Article 104537. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104537>
- [17] Yan, P., Xu, Y., Miao, Y., Bai, X., Wu, Y., Tang, Q., *et al.* (2021) Association of Remnant Cholesterol with Chronic Kidney Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese: A Population-Based Study. *Acta Diabetologica*, **58**, 1615-1625. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01765-z>
- [18] Lyu, K., Liu, S., Liu, Y., You, J., Wang, X., Jiang, M., *et al.* (2024) The Effect of Blood Lipid Profiles on Chronic Kidney Disease in a Prospective Cohort: Based on a Regression Discontinuity Design. *Biomedical and Environmental Sciences*, **37**, 1158-1172.
- [19] Yuan, Q., Tang, B. and Zhang, C. (2022) Signaling Pathways of Chronic Kidney Diseases, Implications for Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01036-5>
- [20] Xu, W., Zhu, Y., Wang, S., Liu, J. and Li, H. (2024) From Adipose to Ailing Kidneys: The Role of Lipid Metabolism in Obesity-Related Chronic Kidney Disease. *Antioxidants*, **13**, Article 1540. <https://doi.org/10.3390/antiox13121540>
- [21] Zhang, C., Xiong, Y., Luo, Y., Liu, K., Tong, Q., Song, Y., *et al.* (2025) Morroniside Ameliorates High-Fat and High-Fructose-Driven Chronic Kidney Disease by Motivating AMPK-TFEB Signal Activation to Accelerate Lipophagy and Inhibiting Inflammatory Response. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **73**, 6158-6172. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07684>
- [22] Toprak, K., Karataş, M., Kaplangoray, M., Dursun, A., Taşcanov, M.B., Altıparmak, İ.H., *et al.* (2024) Comparison of the Effect of Non-HDL-C/HDL-C Ratio on Coronary Slow Flow with Other Non-Traditional Lipid Markers. *Acta Cardiologica Sinica*, **40**, 388-401.
- [23] Li, Y., Chai, Y., Liu, X., Wang, X., Meng, X., Tang, M., *et al.* (2024) The Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) Is Associated with Thyroid Hormones and Thyroid Hormone Sensitivity Indices: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 310. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02292-w>
- [24] Pan, X., Zhang, X., Wu, X., Zhao, Y., Li, Y., Chen, Z., *et al.* (2024) Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Obstructive Sleep Apnea: A Cross-Sectional Study from Nhanes. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02195-w>
- [25] Hao, J., Zhuang, Z., Hu, S., Zhang, Y., Zhang, J., He, F., *et al.* (2024) The Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio (NHHR) and Low Muscle Mass in Adults Aged 20-59: A Population-Based Study in the United States. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 274. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02243-5>
- [26] Sarnak, M.J., Katz, R., Ix, J.H., Kimmel, P.L., Bonventre, J.V., Schelling, J., *et al.* (2022) Plasma Biomarkers as Risk Factors for Incident CKD. *Kidney International Reports*, **7**, 1493-1501. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.03.018>

-
- [27] Xu, J., Jia, X., Zhang, X., Jiao, X., Zhang, S., Zhao, Y., *et al.* (2024) Correlation between Serum Biomarkers and Disease Progression of Chronic Kidney Disease. *British Journal of Hospital Medicine*, **85**, 1-14. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0474>
- [28] Liu, C., Debnath, N., Mosoyan, G., Chauhan, K., Vasquez-Rios, G., Soudant, C., *et al.* (2022) Systematic Review and Meta-Analysis of Plasma and Urine Biomarkers for CKD Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1657-1672. <https://doi.org/10.1681/asn.2022010098>