

胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇 - 葡萄糖指数与中老年人心血管 - 肾脏 - 代谢共病发生风险的关联：基于CHARLS的队列研究

罗正彪^{1,2}, 侯琳琳^{1,2*}

¹安徽医科大学, 安徽 合肥

²合肥市第二人民医院心内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

目的: 探讨胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇 - 葡萄糖指数(CHG指数)及其长期暴露模式与中国中老年人新发心血管 - 肾脏 - 代谢共病(CKM共病)风险的关联。方法: 基于中国健康与养老追踪调查(CHARLS)数据, 以2015年调查为基线, 纳入4583名≥45岁且基线未发生CKM共病的研究对象。利用2011~2012年和2015年血液检测资料计算基线CHG指数、累积CHG指数并识别CHG在两个时间点的变化模式。采用Cox比例风险模型评估关联, 并结合限制性立方样条、K-means聚类、Kaplan-Meier曲线、时间依赖ROC曲线、风险重分类分析、敏感性分析和亚组分析进行补充分析。结果: 随访期间共发生648例新发CKM共病。完全调整模型中, 基线CHG指数每升高1个单位, CKM共病风险升高36% (HR = 1.36, 95% CI: 1.08~1.71, P = 0.009); 累积CHG指数每升高1个单位, 风险升高16% (HR = 1.16, 95% CI: 1.08~1.26, P < 0.001)。与累积CHG最低四分位组相比, Q3和Q4组风险分别升高46%和54%; 与低CHG变化模式组相比, 中等和高CHG变化模式组风险分别升高28%和52%。限制性立方样条提示累积CHG与CKM共病风险近似线性正相关(总体关联P = 0.002, 非线性P = 0.879)。各亚组交互作用检验均无统计学意义, 3年和5年时间依赖AUC为0.622~0.628; 加入CHG相关指标后, 风险重分类指标总体提示一定增量信息。结论: 较高CHG指数, 尤其是较高累积CHG水平和长期高CHG变化模式, 与中老年人新发CKM共病风险升高相关。CHG指数可能为CKM共病风险分层提供补充信息, 但其单独预测能力有限, 仍需在独立人群中进一步验证。

关键词

胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇 - 葡萄糖指数, 心血管 - 肾脏 - 代谢共病, CHARLS, 队列研究, 累积暴露

*通讯作者。

Association of the Cholesterol-HDL-Glucose Index with the Risk of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: A Cohort Study Based on CHARLS

Zhengbiao Luo^{1,2}, Linlin Hou^{1,2*}

¹Anhui Medical University, Hefei Anhui

²Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei Anhui

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

Abstract

Objective: To investigate the associations of the cholesterol-HDL-glucose (CHG) index and its long-term exposure patterns with the risk of new-onset cardiovascular-kidney-metabolic multimorbidity (CKM multimorbidity) among middle-aged and older Chinese adults. **Methods:** Based on data from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), 4583 participants aged 45 years or older who were free of CKM multimorbidity at the 2015 baseline and had complete CHG exposure and follow-up outcome data were included. Blood biomarker data from 2011~2012 and 2015 were used to calculate the baseline CHG index, cumulative CHG index, and two-time-point CHG patterns of change. Cox proportional hazards models were used to evaluate associations, with restricted cubic splines, K-means clustering, Kaplan-Meier curves, time-dependent receiver operating characteristic curves, risk reclassification analysis, sensitivity analysis, and subgroup analyses as complementary analyses. **Results:** During follow-up, 648 participants developed CKM multimorbidity. In the fully adjusted model, each 1-unit increase in baseline CHG was associated with a 36% higher risk of CKM multimorbidity (HR = 1.36, 95% CI: 1.08~1.71, P = 0.009), and each 1-unit increase in cumulative CHG was associated with a 16% higher risk (HR = 1.16, 95% CI: 1.08~1.26, P < 0.001). Compared with the lowest cumulative CHG quartile, the Q3 and Q4 groups had 46% and 54% higher risks, respectively. Compared with the low-CHG change-pattern group, the intermediate- and high-CHG change-pattern groups had 28% and 52% higher risks, respectively. Restricted cubic splines indicated an approximately linear positive association between cumulative CHG and CKM multimorbidity risk (P for overall association = 0.002; P for nonlinearity = 0.879). No significant interactions were observed in subgroup analyses. The 3- and 5-year time-dependent AUCs ranged from 0.622 to 0.628; risk reclassification metrics generally suggested incremental information after adding CHG-related indicators. **Conclusion:** Higher CHG index, particularly higher cumulative CHG levels and a persistently high CHG change pattern, was associated with an increased risk of new-onset CKM multimorbidity among middle-aged and older adults. The CHG index may provide supplementary information for CKM multimorbidity risk stratification; however, its discriminatory ability as a stand-alone predictor was limited and requires further validation in independent populations.

Keywords

Cholesterol-HDL-Glucose Index, Cardiovascular-Kidney-Metabolic Multimorbidity, CHARLS, Cohort Study, Cumulative Exposure



1. 引言

心血管疾病、肾脏疾病和代谢性疾病共同构成全球慢性病负担的重要来源。世界卫生组织数据显示, 心血管疾病仍居全球死因首位, 2022 年约造成 1980 万例死亡[1]; 国际糖尿病联盟估计, 2024 年全球 20~79 岁成人糖尿病患者约 5.89 亿, 至 2050 年可能增至 8.53 亿[2]。慢性肾脏病的疾病负担也在持续上升, 2023 年已位列全球死因第 9 位[3]。在中国, 心血管病、糖尿病和慢性肾脏病同样造成沉重的健康负担[4] [5]。随着人口老龄化, 以及肥胖、血脂异常、糖代谢异常和高血压等危险因素不断累积, 心血管、肾脏和代谢异常常在中老年人群中聚集出现, 并逐渐形成心血管 - 肾脏 - 代谢共病(CKM 共病)。

CKM 共病通常指心血管疾病、肾脏疾病和代谢性疾病三类疾病中至少两类并存, 其临床意义并非疾病数量的简单增加, 而是心、肾与代谢系统长期相互作用、共同进展的结果。2023 年, AHA 提出心血管 - 肾脏 - 代谢综合征相关概念, 强调代谢危险因素、慢性肾脏病与心血管系统之间存在密切的病理生理联系, 为认识 CKM 共病提供了较为系统的理论框架[6] [7]。胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱、慢性低度炎症、氧化应激、内皮功能障碍及肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统异常, 均可能参与其发生发展。既往研究表明, CKM 综合征具有较高的流行负担[8], 较高 CKM 分期还与全因死亡和心血管死亡风险增加相关[9]。由此可见, 寻找能够反映早期代谢紊乱及长期暴露负荷的简便指标, 对于 CKM 共病的风险识别和分层管理具有重要意义[10] [11]。

胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇 - 葡萄糖指数(CHG 指数)由总胆固醇、空腹血糖和高密度脂蛋白胆固醇计算获得, 可在一定程度上综合反映脂质负荷、糖代谢状态及高密度脂蛋白胆固醇相关的代谢特征[12]。与单一代谢指标相比, CHG 指数同时整合胆固醇、血糖和 HDL-C 信息, 可能更全面地反映糖脂代谢失衡。已有研究发现, CHG 指数与 2 型糖尿病、心血管疾病、心血管代谢性疾病及高血压等结局相关; 基于 CHARLS 数据的研究也提示, 较高 CHG 指数与中老年人心血管代谢性疾病风险升高有关, 其风险区分表现与部分传统代谢指标相近[12]-[14]。不过, 中老年人的心血管、肾脏和代谢异常往往相互影响并共同进展, CHG 指数能否用于识别 CKM 共病风险, 仍需进一步验证。

现有证据尚存在明显不足。既往关于 CHG 指数的研究多聚焦于糖尿病、心血管疾病或心血管代谢性疾病, 对新发 CKM 共病的关注相对有限。与此同时, 不少研究仅采用单次基线测量, 而 CHG 水平可能受到短期饮食、药物使用及生理波动影响, 单次测量难以充分反映个体的长期代谢状态。已有基于 CHARLS 的 CKM 共病研究更多关注不良生活事件等社会心理暴露[15], 脂质 - 血糖综合指标与 CKM 共病之间的纵向关联仍缺乏充分证据。尤其是, 目前尚少有研究同时从基线水平、累积暴露和纵向变化模式三个层面评估 CHG 指数与新发 CKM 共病的关系, 这也构成了本研究希望补充的证据空白。

基于此, 本研究利用中国健康与养老追踪调查(CHARLS)数据, 探讨 CHG 指数与中老年人新发 CKM 共病风险之间的关联。参考既往 CHARLS 研究, 将 CKM 共病定义为心血管疾病、肾脏疾病和代谢性疾病三类疾病中至少两类并存, 并分别从基线 CHG 指数、累积 CHG 指数及 CHG 纵向变化模式三个层面进行评估。研究采用 Cox 比例风险模型和限制性立方样条分析关联强度及剂量 - 反应关系, 并结合纵向模式聚类 and 风险区分能力分析, 考察长期 CHG 暴露与 CKM 共病发生风险的关系, 为中老年人 CKM 共病的风险识别与分层管理提供流行病学依据。

2. 方法

2.1. 研究样本与数据概述

本研究数据来源于中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)公开数据库。CHARLS 是一项面向中国 45 岁及以上中老年人群的全国性纵向调查, 通过标准化问卷、体格测量和血液检测收集人口学、生活方式、健康状况及生物标志物资料[16] [17]。

本研究以 2015 年调查为基线, 结合 2011~2012 年调查波次和 2015 年血液检测资料评估 CHG 指数及其长期暴露模式, 并依据随访资料判定新发 CKM 共病。纳入标准为: 年龄 ≥ 45 岁、参加 2015 年基线调查、具有 CHG 指数计算所需血液指标、基线未发生 CKM 共病且具有随访结局信息。排除人口学资料缺失、关键血液指标缺失、年龄 < 45 岁、基线已存在 CKM 共病或结局无法判定者。最终纳入 4583 名研究对象, 筛选流程见图 1。

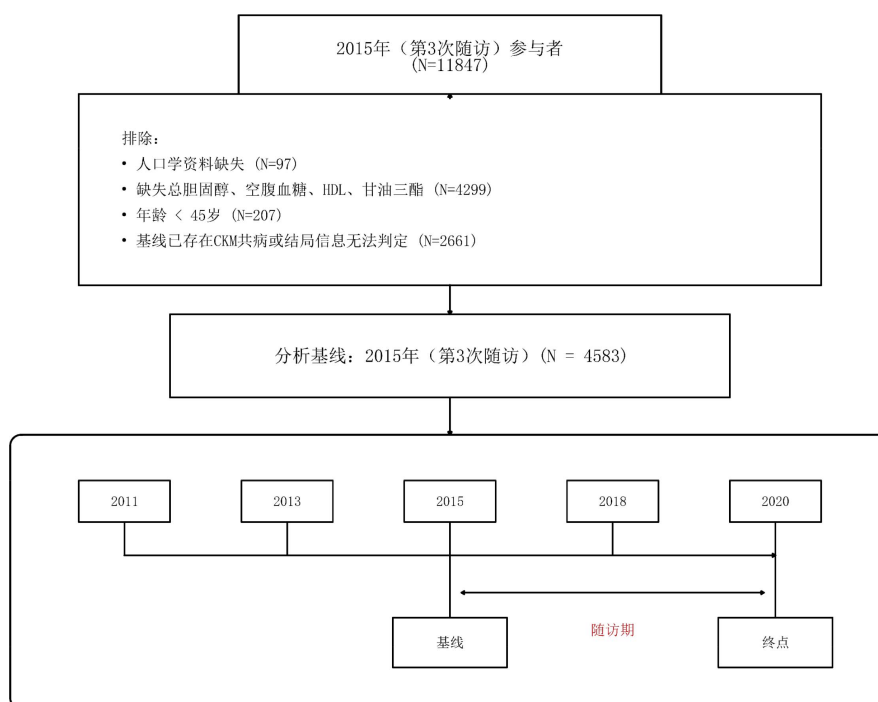


Figure 1. Flow chart of participant selection
图 1. 研究对象筛选流程图

2.2. CHG 指数评估

主要暴露变量为基线 CHG 指数、累积 CHG 指数和 CHG 在两个时间点的变化模式。CHG 指数按原始定义计算： $CHG = \ln[\text{总胆固醇}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹血糖}(\text{mg/dL}) / (2 \times \text{高密度脂蛋白胆固醇}(\text{mg/dL}))]$ [12]。基线 CHG 指数采用 2015 年检测值计算。为反映长期代谢暴露负荷, 基于 2011~2012 年和 2015 年两次测量值计算累积 CHG 指数： $\text{cumCHG} = [(CHG_{2011\sim 2012} + CHG_{2015}) / 2] \times 3$, 其中 3 为两次测量之间的近似时间间隔(年) [18] [19]。

2.3. CKM 共病的定义

基线及随访期间对心血管疾病、肾脏疾病和代谢性疾病进行判定。本研究参考既往 CHARLS 研究定

义 CKM 共病[15]: 心血管疾病包括心脏病和脑卒中; 肾脏疾病依据研究对象报告的医生诊断肾脏疾病判定; 代谢性疾病包括糖尿病、高血压和血脂异常, 符合任一项即判定为存在代谢性疾病。若研究对象在上述三类疾病中同时存在至少两类, 则定义为 CKM 共病。基线已存在 CKM 共病者被排除, 随访期间首次符合该定义者判定为新发 CKM 共病。详细定义见图 S1。

2.4. 协变量

根据既往研究和临床意义选择潜在混杂因素, 包括年龄、性别、婚姻状况、教育水平、居住地、吸烟状态、饮酒状态、体质指数(BMI)和腰围。上述变量来源于 CHARLS 问卷调查和体格测量资料, 并纳入多变量模型进行调整。

2.5. 缺失数据处理与预处理

分析前采用广义方差膨胀因子(GVIF)评估协变量多重共线性, 所有协变量的校正 GVIF $[GVIF^{(1/(2 \times Df))}]$ 均不超过 1.69, 未见明显多重共线性, 详见表 S1。为降低协变量缺失造成的偏倚, 采用链式方程多重插补法(multiple imputation by chained equations, MICE)处理缺失值[20]。为减少极端值对估计结果的影响, 对 CHG 指数按第 1 和第 99 百分位数进行缩尾处理。

2.6. 统计方法

所有统计分析采用 R 软件完成。连续变量以均数 $\pm$ 标准差表示, 分类变量以频数和百分比表示; 不同累积 CHG 四分位数组间基线特征采用 Kruskal-Wallis 秩和检验或 χ^2 检验比较。采用 K-means 聚类识别 CHG 在两个时间点的变化模式, 并结合肘部法确定聚类数。采用 Cox 比例风险模型评估基线 CHG 指数、累积 CHG 指数和 CHG 两时间点变化模式与新发 CKM 共病风险的关联, 结果以风险比(HR)及 95%置信区间(CI)表示。模型 1 未调整; 模型 2 调整年龄、性别和婚姻状况; 模型 3 进一步调整教育水平、居住地、吸烟状态、饮酒状态、BMI 和腰围。采用限制性立方样条评估剂量 - 反应关系; 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验比较累积发生率; 采用时间依赖 ROC 曲线评价区分能力[21], 并将 CHG 相关指标与 TC、HDL-C、FBG、TyG 指数和代谢综合征评分的预测性能进行比较; 在基线风险模型基础上计算加入 CHG 指数后的净重分类改善(NRI)和综合判别改善(IDI)。为检验研究结果的稳健性, 进一步采用更严格的 CKM 共病定义进行敏感性分析, 其中高血压结合自报医生诊断和实际血压测量值判定, 糖尿病结合自报医生诊断、糖化血红蛋白和空腹血糖测量值判定; 并开展亚组分析和交互作用检验。所有统计检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究报告参照 STROBE 声明[22]。

3. 结果

3.1. 研究对象的基线特征

本研究共纳入 4583 名研究对象(表 1)。按累积 CHG 指数四分位数分组后, Q1、Q2、Q3 和 Q4 组分别为 1146、1146、1146 和 1145 人。研究对象平均年龄为 (61.63 ± 8.38) 岁, 男性 2067 人(45.1%)。随着累积 CHG 水平升高, BMI、腰围、血压、低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇总体升高, 高密度脂蛋白胆固醇总体降低。不同累积 CHG 四分位数组在年龄、性别、居住地、吸烟状态、饮酒状态、BMI、腰围、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇方面差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 婚姻状况和教育水平差异无统计学意义。

3.2. CHG 两时间点变化模式聚类特征

采用 K-means 聚类对 2011~2012 年和 2015 年 CHG 指数进行变化模式分组。肘部法提示 3 类变化模

式较为合适(图 2), 据此将研究对象分为低 CHG 变化模式组(Cluster 1)、中等 CHG 变化模式组(Cluster 2)和高 CHG 变化模式组(Cluster 3)。

Table 1. Baseline characteristics by cumulative CHG quartiles

表 1. 按累积 CHG 四分位分组的基线特征

基线特征	总体 ¹	Q1 ¹	Q2 ¹	Q3 ¹	Q4 ¹	P 值 ²
年龄(岁)	61.63 (8.38)	61.18 (8.29)	61.37 (8.61)	62.23 (8.65)	61.72 (7.92)	0.019
性别						<0.001
男性	2067 (45%)	575 (50%)	483 (42%)	508 (44%)	501 (44%)	
女性	2516 (55%)	571 (50%)	663 (58%)	638 (56%)	644 (56%)	
婚姻状况						>0.9
未婚	714 (16%)	181 (16%)	179 (16%)	183 (16%)	171 (15%)	
已婚	3869 (84%)	965 (84%)	967 (84%)	963 (84%)	974 (85%)	
受教育程度						0.4
高	112 (2.4%)	23 (2.0%)	26 (2.3%)	26 (2.3%)	37 (3.2%)	
低	3195 (70%)	813 (71%)	803 (70%)	804 (70%)	775 (68%)	
中	1276 (28%)	310 (27%)	317 (28%)	316 (28%)	333 (29%)	
居住地						0.005
城市	646 (14%)	134 (12%)	150 (13%)	167 (15%)	195 (17%)	
农村	3937 (86%)	1012 (88%)	996 (87%)	979 (85%)	950 (83%)	
吸烟状态						<0.001
持续吸烟	1260 (27%)	368 (32%)	318 (28%)	288 (25%)	286 (25%)	
过去吸烟	662 (14%)	160 (14%)	131 (11%)	180 (16%)	191 (17%)	
从不吸烟	2661 (58%)	618 (54%)	697 (61%)	678 (59%)	668 (58%)	
饮酒状态						<0.001
持续饮酒	1606 (35%)	478 (42%)	404 (35%)	373 (33%)	351 (31%)	
过去饮酒	474 (10%)	109 (9.5%)	105 (9.2%)	123 (11%)	137 (12%)	
从不饮酒	2503 (55%)	559 (49%)	637 (56%)	650 (57%)	657 (57%)	
体质指数(kg/m ²)	24.16 (16.60)	22.33 (9.76)	23.61 (10.23)	24.43 (7.68)	26.29 (28.92)	<0.001
腰围(cm)	84.37 (13.07)	78.92 (12.44)	83.00 (12.91)	86.19 (12.70)	89.39 (11.87)	<0.001
收缩压(mmHg)	125.99 (19.97)	121.95 (19.16)	124.64 (20.25)	127.33 (19.44)	130.06 (20.12)	<0.001
舒张压(mmHg)	74.78 (12.26)	72.65 (11.54)	74.22 (12.17)	75.57 (12.87)	76.67 (12.09)	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇	102.86 (28.47)	86.82 (22.74)	101.78 (22.86)	110.46 (26.60)	112.40 (33.01)	<0.001
总胆固醇	185.14 (36.62)	168.44 (30.78)	180.59 (30.12)	189.46 (32.95)	202.10 (42.68)	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇	51.99 (11.97)	60.45 (13.00)	53.58 (10.49)	49.14 (8.98)	44.81 (8.91)	<0.001

¹ 连续变量以均数(标准差)表示; 分类变量以例数(百分比)表示。²Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's chi-squared test with simulated p-value。

3类变化模式在两个测量时点均呈分层分布,但存在一定重叠。低、中、高CHG变化模式组的CHG均值分别由4.97、5.43和6.08下降至4.90、5.29和5.81,组间水平排序保持稳定。对应CKM共病发生比例分别为10.9%、15.8%和19.7%,随变化模式水平升高而增加。

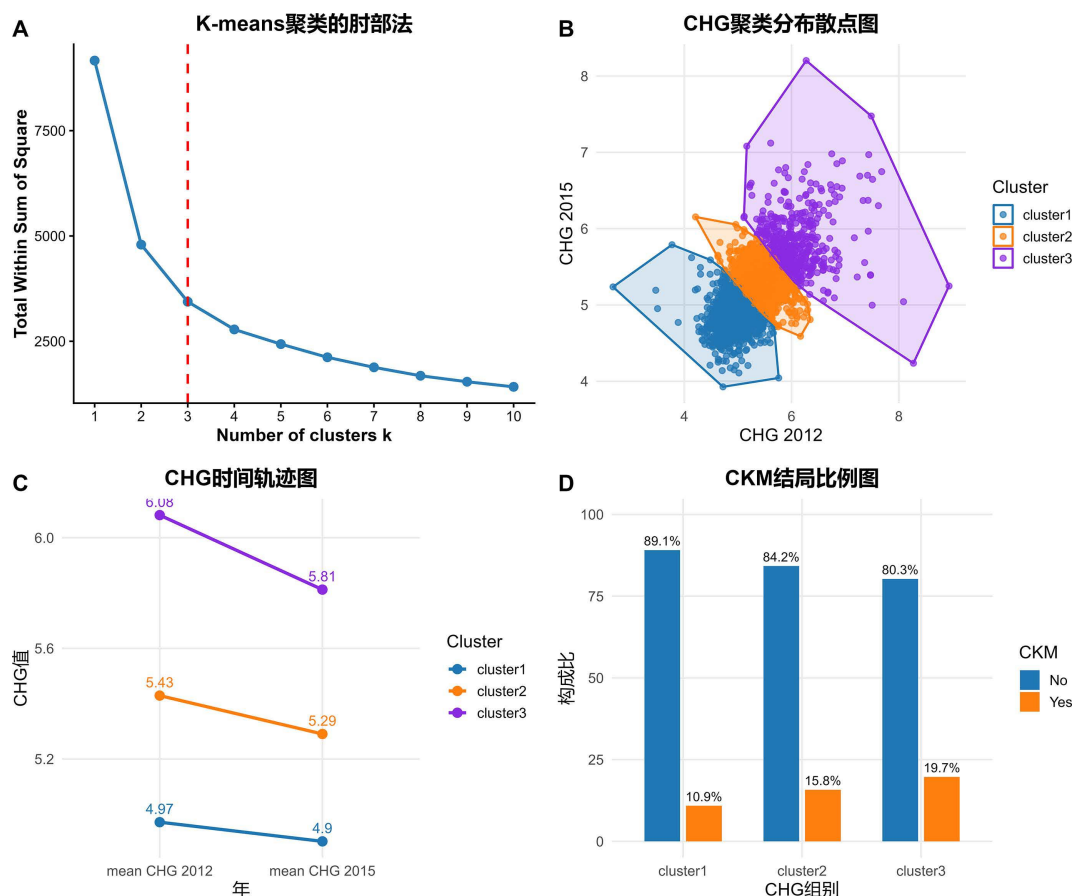


Figure 2. K-means clustering analysis of CHG change patterns

图2. CHG两时间点变化模式的K-means聚类分析

3.3. CHG指数与CKM共病发生风险的关联

随访期间共发生648例新发CKM共病。Cox回归结果见表2。基线CHG指数与CKM共病发生风险呈正相关:在未调整模型中,基线CHG每升高1个单位,风险升高70%(HR=1.70,95%CI:1.38~2.10, $P < 0.001$);完全调整后,关联仍具有统计学意义(HR=1.36,95%CI:1.08~1.71, $P = 0.009$)。

累积CHG指数与CKM共病发生风险的关联更稳定。未调整、部分调整和完全调整模型中,累积CHG每升高1个单位,CKM共病风险分别升高25%(HR=1.25,95%CI:1.17~1.34, $P < 0.001$)、24%(HR=1.24,95%CI:1.16~1.33, $P < 0.001$)和16%(HR=1.16,95%CI:1.08~1.26, $P < 0.001$)。

以累积CHG最低四分位组Q1为参照,完全调整模型中Q2组风险差异无统计学意义(HR=1.19,95%CI:0.93~1.53, $P = 0.171$),Q3和Q4组风险分别升高46%(HR=1.46,95%CI:1.15~1.86, $P = 0.002$)和54%(HR=1.54,95%CI:1.21~1.97, $P < 0.001$)。

CHG两时间点变化模式分析结果与上述发现一致。与低CHG变化模式组相比,中等CHG变化模式组(HR=1.28,95%CI:1.07~1.53, $P = 0.007$)和高CHG变化模式组(HR=1.52,95%CI:1.18~1.96, $P = 0.001$)

在完全调整后均显示更高的 CKM 共病发生风险。

Table 2. Cox proportional hazards regression analysis of the association between CHG index and incident CKM risk
表 2. CHG 指数与 CKM 新发风险关联的 Cox 比例风险回归分析

	模型 1			模型 2			模型 3		
变量/分组	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
CHG 指数									
连续变量	1.70	1.38~2.10	<0.001	1.67	1.35~2.07	<0.001	1.36	1.08~1.71	0.009
累积 CHG 指数									
连续变量	1.25	1.17~1.34	<0.001	1.24	1.16~1.33	<0.001	1.16	1.08~1.26	<0.001
累积 CHG 指数四分位分组									
Q1	1 (参照)			1 (参照)			1 (参照)		
Q2	1.31	1.02~1.68	0.031	1.29	1.00~1.65	0.047	1.19	0.93~1.53	0.171
Q3	1.75	1.38~2.21	<0.001	1.69	1.33~2.13	<0.001	1.46	1.15~1.86	0.002
Q4	1.94	1.54~2.44	<0.001	1.88	1.49~2.37	<0.001	1.54	1.21~1.97	<0.001
CHG 指数变化模式聚类(K-means)									
cluster1	1 (参照)			1 (参照)			1 (参照)		
cluster2	1.49	1.25~1.77	<0.001	1.45	1.22~1.73	<0.001	1.28	1.07~1.53	0.007
cluster3	1.91	1.50~2.43	<0.001	1.86	1.46~2.37	<0.001	1.52	1.18~1.96	0.001

注：模型 1 未调整；模型 2 调整性别、年龄和婚姻状况；模型 3 在模型 2 基础上进一步调整受教育程度、城乡居住/户籍、吸烟状态、饮酒状态、体质指数和腰围。HR 为风险比；CI 为置信区间。

3.4. Kaplan-Meier 累积发生率分析

Kaplan-Meier 曲线显示，不同累积 CHG 四分位数组的 CKM 共病累积发生率差异有统计学意义(Log-rank $P < 0.001$, 图 3)。累积 CHG 水平越高，CKM 共病累积发生率越高，Q4 组最高，Q1 组最低。

按 CHG 两时间点变化模式分组后，3 组 CKM 共病累积发生率同样存在统计学差异(Log-rank $P < 0.001$)。高 CHG 变化模式组累积发生率最高，中等 CHG 变化模式组次之，低 CHG 变化模式组最低。

3.5. 限制性立方样条分析

限制性立方样条结果见图 4。基线 CHG 指数与 CKM 共病风险呈正向趋势，但总体关联未达到统计学显著性水平(总体关联 $P = 0.057$)，且未见显著非线性(非线性 $P = 0.729$)。累积 CHG 指数与 CKM 共病风险的总体关联具有统计学意义(总体关联 $P = 0.002$)，未见显著非线性(非线性 $P = 0.879$)，提示二者近似呈线性正相关。

3.6. 预测效能分析

时间依赖 ROC 曲线结果见图 5，并进一步比较了 CHG 指数与单个组分(TC、HDL-C、FBG)及其他常用代谢指标(TyG 指数、代谢综合征评分)的预测性能。基线 CHG 指数、累积 CHG 指数和 CHG 两时间点变化模式分组的 3 年 AUC 分别为 0.622、0.625 和 0.625，5 年 AUC 分别为 0.623、0.628 和 0.627。TC、

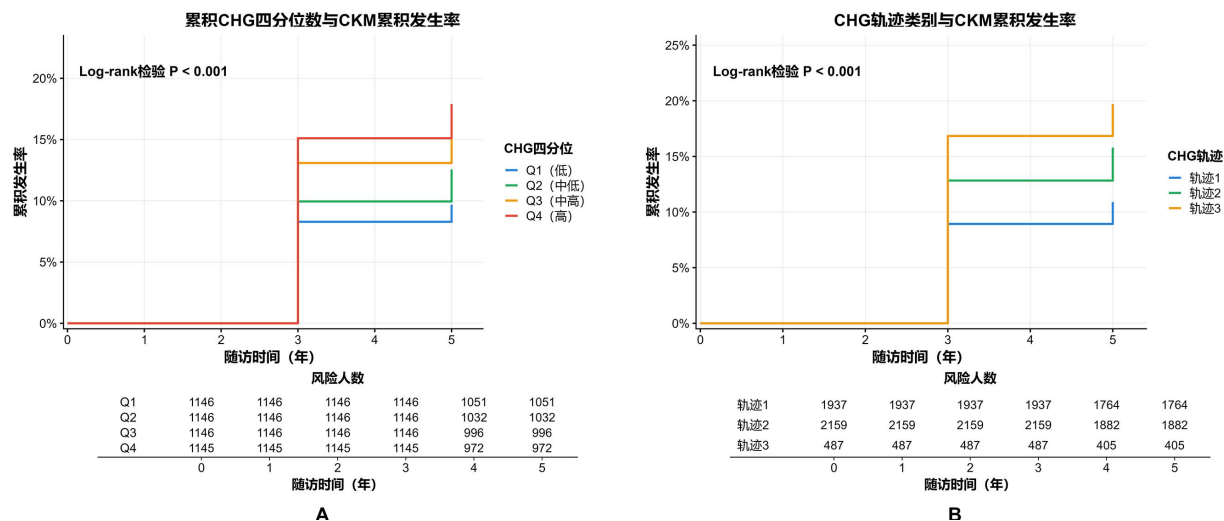


Figure 3. Kaplan-Meier curves of incident CKM multimorbidity by cumulative CHG quartiles and CHG change patterns
图 3. 累积 CHG 四分位分组及 CHG 变化模式分组的新发 CKM 共病 Kaplan-Meier 曲线

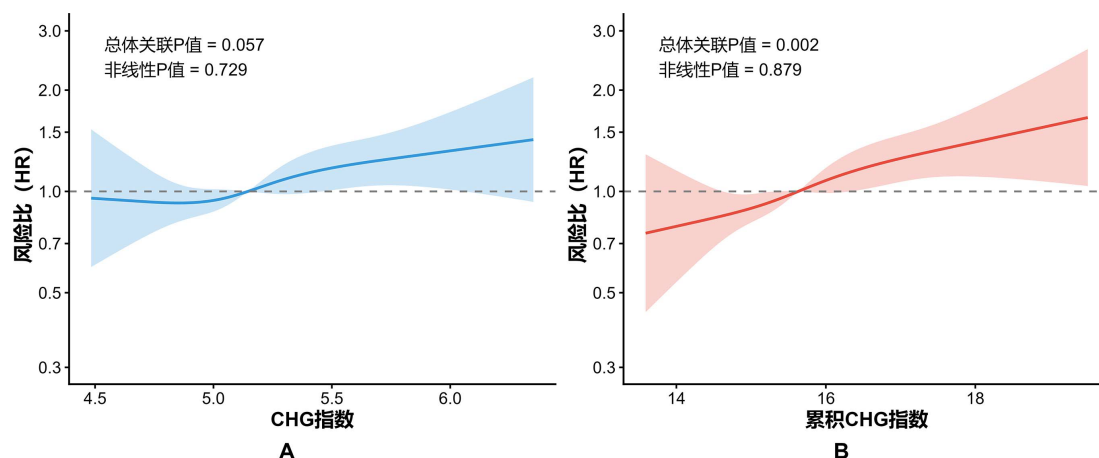


Figure 4. Restricted cubic spline analysis of CHG index and incident CKM multimorbidity risk
图 4. CHG 指数与 CKM 共病发生风险的限制性立方样条分析

HDL-C、FBG、TyG 指数和代谢综合征评分的 3 年 AUC 分别为 0.624、0.620、0.619、0.622 和 0.637，5 年 AUC 分别为 0.628、0.622、0.621、0.622 和 0.631。各指标 AUC 总体接近，提示 CHG 相关指标单独用于 CKM 共病风险预测时区分能力有限。基于基线风险模型的重分类分析显示，加入基线 CHG 指数、累积 CHG 指数及 CHG 两时间点变化模式后，IDI 在 3 年和 5 年预测中总体有所改善；其中累积 CHG 指数在 3 年和 5 年预测中的 NRI 分别为 0.102 ($P = 0.040$)和 0.092 ($P = 0.016$)，IDI 分别为 0.003 ($P = 0.002$)和 0.003 ($P < 0.001$) (表 S2)。

3.7. 亚组分析

基线 CHG 指数的亚组分析未观察到显著交互作用(图 6(A)，交互作用 P 值均 >0.05)。男性和女性亚组的 HR 分别为 1.18 (95% CI: 0.82~1.70)和 1.47 (95% CI: 1.09~1.99)；年龄 < 60 岁和 ≥ 60 岁亚组的 HR 分别为 1.30 (95% CI: 0.88~1.92)和 1.38 (95% CI: 1.04~1.82)；腰围正常和腰围升高亚组的 HR 分别为 1.61 (95% CI: 1.14~2.27)和 1.19 (95% CI: 0.87~1.61)。

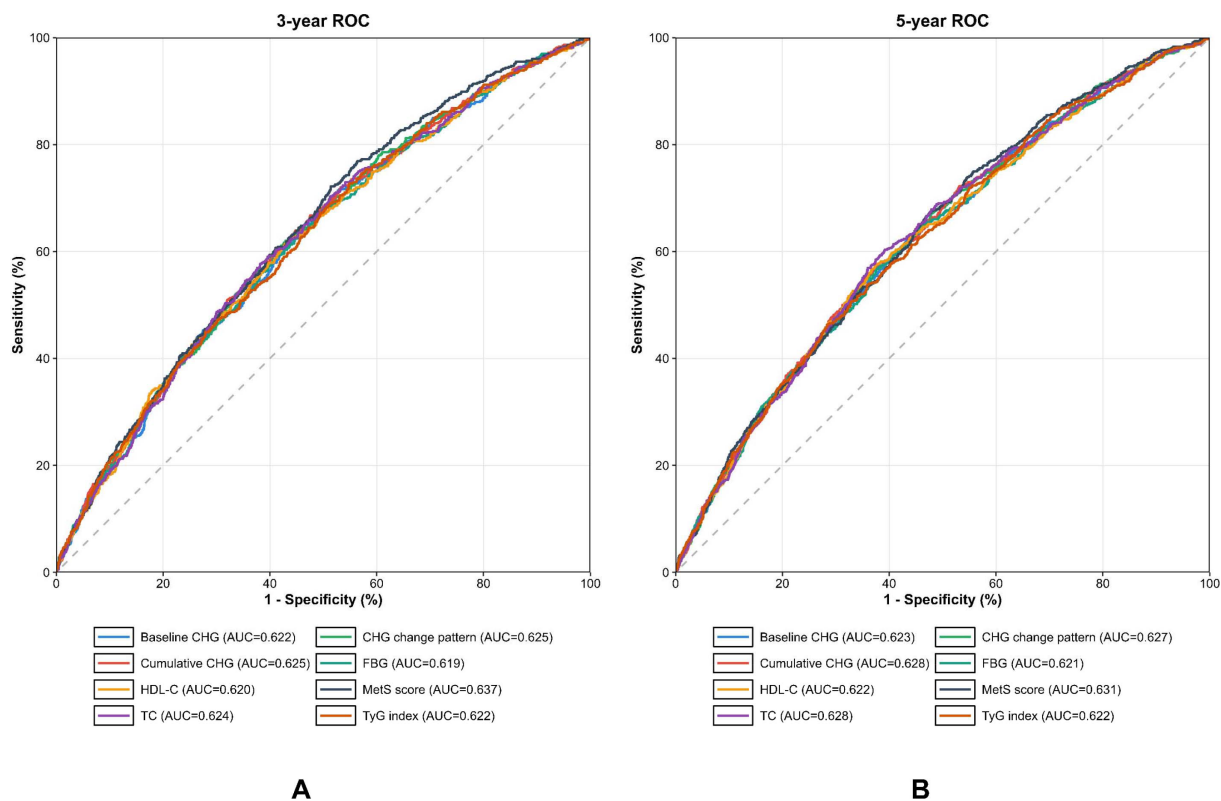


Figure 5. Time-dependent ROC curves for CKM multimorbidity risk prediction

图 5. CKM 共病风险预测的时间依赖 ROC 曲线

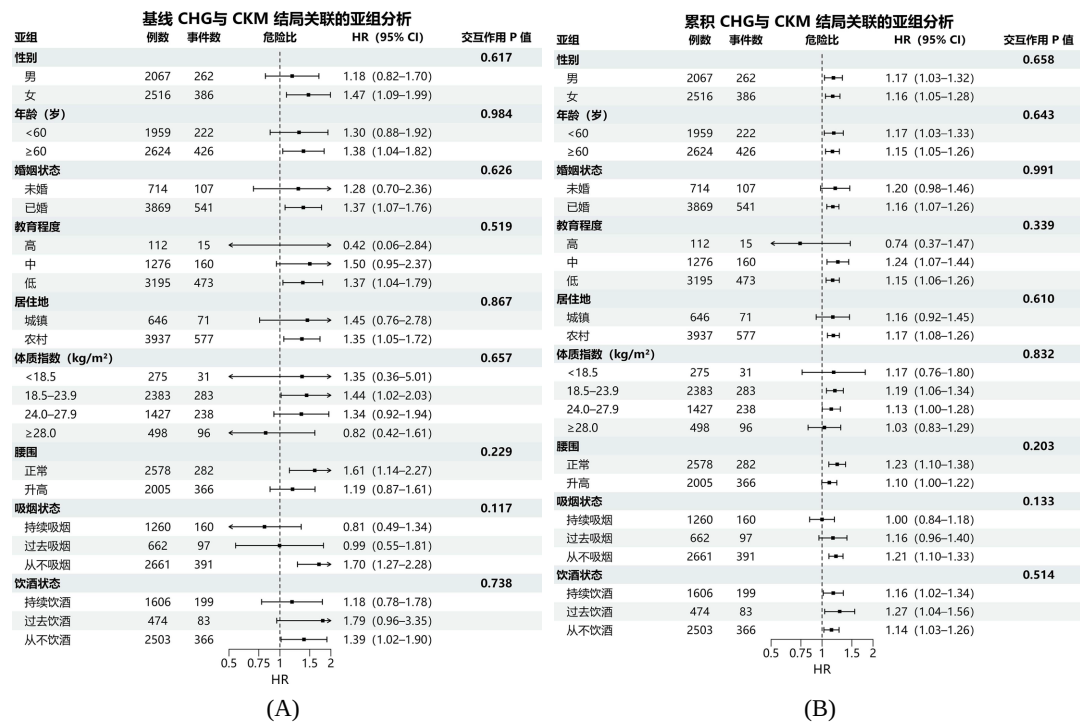


Figure 6. Subgroup analyses of the associations between CHG indices and CKM multimorbidity risk

图 6. CHG 指数与 CKM 共病风险关联的亚组分析

累积 CHG 指数与 CKM 共病风险的正向关联在不同性别、年龄、婚姻状况、教育水平、居住地、BMI、腰围、吸烟状态和饮酒状态亚组中总体一致(图 6(B)), 交互作用 P 值均>0.05)。男性和女性亚组的 HR 分别为 1.17 (95% CI: 1.03~1.32)和 1.16 (95% CI: 1.05~1.28); 年龄 < 60 岁和≥60 岁亚组的 HR 分别为 1.17 (95% CI: 1.03~1.33)和 1.15 (95% CI: 1.05~1.26); 腰围正常和腰围升高亚组的 HR 分别为 1.23 (95% CI: 1.10~1.38)和 1.10 (95% CI: 1.00~1.22)。总体而言, 亚组分析未提示主要关联存在明确人群异质性。

敏感性分析结果见表 S3。采用更严格的 CKM 共病定义后, 累积 CHG 指数与 CKM 共病风险的正向关联仍然存在; 完全调整模型中, 累积 CHG 每升高 1 个单位, 风险升高 20% (HR = 1.20, 95% CI: 1.07~1.35, P = 0.003), Q3 和 Q4 组风险仍高于 Q1 组, 提示主要结果具有一定稳健性。

4. 讨论

本研究基于 CHARLS 中老年人纵向队列, 探讨了 CHG 指数及其长期暴露模式与新发 CKM 共病风险之间的关系。结果显示, CHG 的基线水平、长期暴露水平及两时间点变化模式水平越高, CKM 共病风险越高, 其中长期暴露指标和变化模式指标的关联更为稳定。限制性立方样条分析进一步提示, 累积 CHG 与 CKM 共病风险近似线性正相关, 表明长期糖脂代谢负荷可能与 CKM 共病形成有关。

既往研究多关注 CHG 指数与糖尿病、心血管代谢性疾病及高血压等结局的关系[12]-[14], 而本研究将其进一步拓展至 CKM 共病这一多系统慢性病聚集状态。CKM 共病反映的是心血管、肾脏和代谢系统之间持续存在的共同异常及相互影响, 而非多种疾病的简单共存[6] [7]。已有 CHARLS 研究从社会心理因素角度探讨了 CKM 共病风险[15], 本研究则从糖脂代谢综合指标及其长期变化出发, 补充了 CKM 共病早期代谢风险识别的纵向证据。

CHG 指数整合总胆固醇、空腹血糖和高密度脂蛋白胆固醇信息, 可在一定程度上反映糖脂代谢状态[12]。当 CHG 长期维持在较高水平时, 往往提示持续性的代谢失衡。胰岛素抵抗、慢性低度炎症、氧化应激及内皮功能障碍等机制可能相互作用, 并进一步促进心血管、肾脏和代谢异常共同进展。这一过程与 CKM 框架所强调的多系统连续性损害具有一致性[6] [7]。

与基线 CHG 相比, 累积 CHG 与 CKM 共病风险的关联更为稳定。单次检测容易受到饮食、用药及短期健康状态等因素影响, 而累积 CHG 同时考虑暴露水平和持续时间, 更能反映长期代谢负荷, 也更符合 CKM 共病逐渐发生和发展的特点。既往关于累积 TyG 指数的研究同样发现, 长期代谢暴露与心血管不良结局之间存在更稳定的关联[18] [19]。本研究将这一分析思路应用于 CHG 指数, 并进一步扩展至 CKM 共病结局, 为长期代谢指标在慢性病研究中的应用提供了补充证据。

CHG 两时间点变化模式分析结果进一步支持长期代谢状态的重要性。尽管各变化模式组 CHG 水平均有所下降, 高 CHG 变化模式组始终维持在较高水平, 其 CKM 共病发生比例和调整后的风险均最高。这提示 CKM 共病风险不仅与某一时间点的代谢水平有关, 还可能受到长期代谢暴露状态的影响。对于持续处于较高 CHG 水平的人群, 即使指标有所改善, 既往累积的代谢负荷仍可能影响后续风险。

本研究结果与现有证据总体一致。既往研究表明, CKM 综合征具有较高的人群负担[8], 较高 CKM 分期与全因死亡和心血管死亡风险增加相关[9]; CHG 指数也已被证实与 2 型糖尿病、心血管代谢性疾病及新发高血压风险有关[12]-[14]。本研究进一步提示, CHG 指数不仅与单一代谢异常相关, 也与心血管、肾脏和代谢系统多病共存风险有关。考虑到相关疾病在全球及中国均造成沉重负担[1]-[5], 来源于常规血脂和血糖检测的 CHG 指数, 可能为人群风险分层提供补充信息。

需要注意的是, 本研究中三种 CHG 指标的 3 年和 5 年 AUC 均约为 0.62, 且与 TC、HDL-C、FBG、TyG 指数和代谢综合征评分相比并未显示明显更高的区分能力, 提示其单独用于 CKM 共病风险预测时区分能力有限。但重分类分析显示, 在基线风险模型中加入 CHG 相关指标后, NRI 和 IDI 总体提示一定

增量信息, 尤其是累积 CHG 指数在 3 年和 5 年预测中均显示风险重分类改善。因此, CHG 指数更适合作为综合风险评估体系中的补充指标, 而非独立诊断或预测工具。未来仍需结合传统危险因素开展联合建模, 并进一步评价其增量预测价值及临床应用潜力[10] [11]。

本研究存在若干局限。CKM 相关疾病主要依据自报医生诊断, 可能存在回忆偏倚和漏报, 且受访者疾病认知、医疗可及性及未诊断病例影响, 可能导致疾病状态错分。为检验该问题对结果的影响, 本研究采用更严格的 CKM 共病定义进行敏感性分析, 结果总体支持主要结论。累积 CHG 和两时间点变化模式分析仅基于两个调查时点, 尚不能充分反映长期代谢变化, 因此不能等同于完整的长期变化过程; 未来研究仍需更多随访波次验证 CHG 长期变化特征与 CKM 共病风险的关系。尽管模型已调整多种混杂因素, 饮食、药物治疗、炎症指标及遗传因素等仍未充分纳入, 残余混杂难以完全排除。此外, 本研究对象为中国中老年人, 研究结果推广至其他人群时仍需进一步验证。

综上, 较高基线 CHG、累积 CHG 及长期高 CHG 变化模式均与中国中老年人新发 CKM 共病风险升高相关, 其中累积 CHG 表现出更稳定的关联。CHG 指数可能为 CKM 共病风险分层提供补充信息, 但其单独预测能力有限, 仍需在独立人群中进一步验证其增量预测价值和临床应用意义。

声 明

该项目已获得北京大学生物医学伦理审查委员会批准, 所有参与者均签署知情同意书

参考文献

- [1] World Health Organization (2025) Cardiovascular Diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [2] Magliano, D.J. and Boyko, E.J. (2025) Diabetes Atlas. 11th Edition, International Diabetes Federation.
- [3] Mark, P.B., Stafford, L.K., Grams, M.E., Aalruz, H., Abd ElHafeez, S., Abdelgalil, A.A., *et al.* (2025) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease in Adults, 1990-2023, and Its Attributable Risk Factors: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*, **406**, 2461-2482. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)01853-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)01853-7)
- [4] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(7): 625-660.
- [5] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Hu, C., Zhang, X., Li, C., *et al.* (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results from the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [6] Ndumele, C.E., Rangaswami, J., Chow, S.L., Neeland, I.J., Tuttle, K.R., Khan, S.S., *et al.* (2023) Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, **148**, 1606-1635. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001184>
- [7] Ndumele, C.E., Neeland, I.J., Tuttle, K.R., Chow, S.L., Mathew, R.O., Khan, S.S., *et al.* (2023) A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **148**, 1636-1664. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001186>
- [8] Aggarwal, R., Ostrominski, J.W. and Vaduganathan, M. (2024) Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages in US Adults, 2011-2020. *JAMA*, **331**, 1858-1860. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.6892>
- [9] Tsai, M.K., Kao, J.T.W., Wong, C.S., Liao, C.T., Lo, W.C., Chien, K.L., *et al.* (2025) Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Retrospective Cohort Study. *PLOS Medicine*, **22**, e1004629. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004629>
- [10] 《中国心血管病研究》杂志编辑委员会, 中国未来研究会未来生物医学工程分会心肾代谢性疾病防治学组, 夏经钢, 等. 心血管-肾脏-代谢综合征患者的综合管理中国专家共识[J]. 中国心血管病研究, 2025, 23(3): 193-228.
- [11] 心血管代谢联盟. 高血压合并糖尿病患者心血管-肾脏-代谢综合管理专家共识(2024) [J]. 中华心血管病杂志(网络版), 2025, 8(1): 1-12.
- [12] Mansoori, A., Nosrati, M., Dorchin, M., Mohammadyari, F., Derakhshan-Nezhad, E., Ferns, G., *et al.* (2025) A Novel

- Index for Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus: Cholesterol, High Density Lipoprotein, and Glucose (CHG) Index. *Journal of Diabetes Investigation*, **16**, 309-314. <https://doi.org/10.1111/jdi.14343>
- [13] Tang, J., Wei, S., Li, Y. and Zhou, Y. (2025) Assessment of Cholesterol-HDL-Glucose Index in Anticipating Risk of Cardiometabolic Diseases: A Comparative Study with Triglyceride-Glucose Index. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 45356. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30024-2>
- [14] Zhang, Y., Zhu, Y., He, Y., Yan, Y., Zhao, Q. and Du, Y. (2026) Association of Cumulative Cholesterol-HDL-Glucose Index with Blood Pressure Changes and Risk of New-Onset Hypertension in Middle-Aged and Older Adults: A Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **25**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s12933-026-03081-8>
- [15] Shi, P., Lou, C., Fang, J. and Song, Y. (2025) Adverse Life Events across the Life Course and the Risk of New-Onset Cardiovascular-Kidney-Metabolic Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: Longitudinal Evidence from CHARLS. *Journal of the American Heart Association*, **14**, e045192. <https://doi.org/10.1161/jaha.125.045192>
- [16] Zhao, Y., Hu, Y., Smith, J.P., Strauss, J. and Yang, G. (2014) Cohort Profile: The China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *International Journal of Epidemiology*, **43**, 61-68. <https://doi.org/10.1093/ije/dys203>
- [17] Chen, X., Crimmins, E.M., Hu, P.P., Kim, J.K., Meng, Q., Strauss, J., et al. (2019) Venous Blood-Based Biomarkers in the China Health and Retirement Longitudinal Study: Rationale, Design, and Results from the 2015 Wave. *American Journal of Epidemiology*, **188**, 1871-1877. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz170>
- [18] Cui, H., Liu, Q., Wu, Y. and Cao, L. (2022) Cumulative Triglyceride-Glucose Index Is a Risk for CVD: A Prospective Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01456-1>
- [19] Tai, S., Fu, L., Zhang, N., Yang, R., Zhou, Y., Xing, Z., et al. (2022) Association of the Cumulative Triglyceride-Glucose Index with Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01599-1>
- [20] van Buuren, S. and Groothuis-Oudshoorn, K. (2011) Mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, **45**, 1-67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>
- [21] Blanche, P., Dartigues, J.F. and Jacqmin-Gadda, H. (2013) Estimating and Comparing Time-Dependent Areas under Receiver Operating Characteristic Curves for Censored Event Times with Competing Risks. *Statistics in Medicine*, **32**, 5381-5397. <https://doi.org/10.1002/sim.5958>
- [22] von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C. and Vandenbroucke, J.P. (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *BMJ*, **335**, 806-808. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.ad>

附录

Table S1. VIF of covariates

表 S1. 协变量 VIF

Variable	GVIF	Df	VIF_Value	VIF_Status	Variable_Type
性别	2.83975753570923	1	1.68515801505652	无共线性	分类变量
抽烟	2.55707727264105	2	1.26454987519671	无共线性	分类变量
年龄	1.20732452055613	1	1.09878319997902	无共线性	连续变量
饮酒	1.37479748537998	2	1.08282851100806	无共线性	分类变量
教育	1.32395061571848	2	1.0726744751465	无共线性	分类变量
户口	1.11760299608169	1	1.05716743994586	无共线性	分类变量
婚姻	1.06295957573966	1	1.03099930928185	无共线性	分类变量
腰围	1.04173793271979	1	1.02065563865575	无共线性	连续变量
BMI	1.01881111692236	1	1.00936173739763	无共线性	连续变量

Variables	Questionnaire	Definition
Cardiovascular conditions	- whether the respondent reported having heart attack, coronary heart disease, angina, congestive heart failure, or other heart problems. - whether the respondent reported having a stroke.	1: Having any of them 0: Having none of them
Kidney condition	whether the respondent reported having any kidney disease (except for tumor or cancer)	1: Yes 0: No
Metabolic condition	- whether the respondent reported having hypertension. - whether the respondent reported having diabetes or high blood sugar. - whether the respondent reported ever having dyslipidemia (elevation of low density lipoprotein, triglycerides (TGs), and total cholesterol, or a low high density lipoprotein level).	1: Having any of them 0: Having none of them
Variables	Subtype	Definition
Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) multimorbidity	Cardiovascular-kidney (CK) multimorbidity	C=1 & K=1 & M=0
	Cardiovascular-metabolic (CM) multimorbidity	C=1 & K=0 & M=1
	Kidney-metabolic (KM) multimorbidity	C=0 & K=1 & M=1
	Complete CKM multimorbidity	C=1 & K=1 & M=1

Figure S1. Definition of cardiovascular-kidney-metabolic multimorbidity in CHARLS

图 S1. CHARLS 研究中心血管 - 肾脏 - 代谢共病的诊断定义

Table S2. Risk reclassification improvement after adding CHG index
表 S2. 加入 CHG 指数后的风险重分类改善

Model	Time	Cases	Controls	NRI (95% CI)	P value	IDI (95% CI)	P value
Basic model	Ref	NA	NA	Ref	Ref	Ref	Ref
+ Baseline CHG	3-year	532	4051	0.101 (0.010~0.202)	0.042	0.001 (0.000~0.004)	0.042
+ Baseline CHG	5-year	648	3935	0.086 (-0.002~0.172)	0.058	0.001 (0.000~0.005)	0.028
+ Cumulative CHG	3-year	532	4051	0.102 (0.010~0.206)	0.04	0.003 (0.000~0.008)	0.002
+ Cumulative CHG	5-year	648	3935	0.092 (0.015~0.181)	0.016	0.003 (0.001~0.008)	<0.001
+ CHG change pattern	3-year	532	4051	0.118 (-0.029~0.267)	0.132	0.002 (0.000~0.007)	<0.001
+ CHG change pattern	5-year	648	3935	0.152 (-0.016~0.280)	0.102	0.003 (0.001~0.007)	0.002

Table S3. Sensitivity analysis using a stricter CKM multimorbidity definition
表 S3. 采用更严格 CKM 共病定义的敏感性分析

模型 1				模型 2			模型 3		
变量/分组	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
CHG 指数									
连续变量	1.81	1.30~2.54	<0.001	1.76	1.26~2.47	<0.001	1.31	0.91~1.88	0.143
累积 CHG 指数									
连续变量	1.33	1.19~1.49	<0.001	1.32	1.18~1.47	<0.001	1.20	1.07~1.35	0.003
累积 CHG 指数四分位分组									
Q1	1 (参照)			1 (参照)			1 (参照)		
Q2	1.54	1.09~2.16	0.014	1.51	1.07~2.13	0.018	1.41	1.00~1.98	0.052
Q3	1.90	1.37~2.64	<0.001	1.86	1.34~2.58	<0.001	1.60	1.14~2.24	0.006
Q4	2.20	1.60~3.03	<0.001	2.15	1.56~2.96	<0.001	1.71	1.22~2.41	0.002
CHG 指数变化模式聚类(K-means)									
cluster2	1 (参照)			1 (参照)			1 (参照)		
cluster1	1.99	1.48~2.68	<0.001	1.95	1.45~2.63	<0.001	1.56	1.14~2.13	0.005
cluster3	1.58	1.22~2.05	<0.001	1.56	1.20~2.02	<0.001	1.38	1.06~1.80	0.018

注：模型 1 未调整；模型 2 调整性别、年龄和婚姻状况；模型 3 在模型 2 基础上进一步调整受教育程度、城乡居住/户籍、吸烟状态、饮酒状态、体质指数和腰围。HR 为风险比；CI 为置信区间。