

# 中国中老年人群非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值和脑卒中发病率的关系:一项全国性前瞻性队列研究

沈丽萍, 杨洁, 杨叶, 张井莹, 刘美君, 梁静涛, 邓鑫敏

(成都中医药大学附属医院神经内科, 成都 610075)

**【摘要】目的:**探讨非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, Non-HDL-C)与高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)比值(ratio of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol, NHHR)和中国中老年人群脑卒中发病风险的前瞻性关联。**方法:**本研究基于中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)队列数据,纳入2011年基线调查中5744例无卒中病史且具备完整血脂指标及协变量信息的参与者。暴露变量为基线计算的NHHR,分别以连续变量和四分位数分类变量(Q1-Q4)形式纳入分析。结局为2013至2018年随访期间首次报告的脑卒中发病事件。采用改良泊松回归模型评估NHHR与脑卒中风险的关联强度,利用限制性立方样条(restricted cubic splines, RCS)模型探索剂量-反应关系,并通过亚组分析评估该关联在不同特征人群中的一致性。**结果:**共纳入5744例参与者,中位年龄57岁(51~63岁),随访期间共发生408例脑卒中事件,累积发病率为7.1%。随访期间,2011至2013年、2013至2015年及2015至2018年的脑卒中发病密度分别为1.13/千人年、3.58/千人年和20.74/千人年。在调整年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、教育程度、经济水平、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病后,NHHR每增加1个单位,脑卒中发病风险增加9%[相对危险度(risk ratio, RR)=1.09, 95%置信区间(confidence interval, CI)=1.04~1.15,  $P<0.001$ ]。NHHR按四分位数分层分析显示,与Q1组相比,Q4组人群的脑卒中发病风险显著增加( $RR=1.56$ , 95%CI=1.15~2.11,  $P=0.004$ ),且趋势性检验具有统计学意义(趋势 $P=0.008$ )。RCS分析表明,NHHR与脑卒中风险之间存在线性正相关关系(整体 $P=0.036$ , 非线性 $P=0.171$ )。在不同性别、年龄、BMI、吸烟状态、饮酒状态、高血压及糖尿病状态的亚组中,NHHR与脑卒中风险的正相关关系基本一致,交互检验均无统计学意义(所有交互检验 $P>0.05$ )。**结论:**NHHR水平升高与中国中老年人群中脑卒中发病风险呈线性正相关,且在多种人群特征下表现出一致性。NHHR作为1项基于常规血脂检测的简便指标,具有用于脑卒中高风险人群早期识别和一级预防干预的潜力。

**【关键词】**非高密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇;非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值;卒中;前瞻性队列研究

**【中图分类号】**R743.3**【文献标志码】**A

## Association between non-high-density lipoprotein cholesterol-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and the incidence rate of stroke in middle-aged and elderly Chinese adults: A nationwide prospective cohort study

Shen Liping, Yang Jie, Yang Ye, Zhang Jingying, Liu Meijun, Liang Jingtao, Deng Xinmin

(Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】Objective:** To investigate the prospective association between non-high-density lipoprotein cholesterol-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and the risk of stroke in middle-aged and elderly adults in China. **Methods:** Based on the data from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), this study was conducted among 5744 participants from the 2011 baseline survey without the history of stroke who had complete data of blood lipids and covariates. The exposure variable was baseline NHHR, analyzed as both a continuous variable and a categorical variable by quartiles (Q1-Q4). The outcome was self-reported incident stroke for the first time during follow-up from 2013 to 2018. The modified Poisson regression model was used to estimate the strength of association between NHHR and the risk of stroke, the restricted cubic spline (RCS) model was used to explore dose-response relationship, and subgroup analyses were conducted to assess the consistency of association across populations with different characteristics. **Results:** A total of 5744 participants were

作者介绍: 沈丽萍, Email: lipingshen188@outlook.com,

研究方向: 脑血管疾病的预防和护理。

基金项目: 四川省中医药管理局资助项目(编号: 2024MS226)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20260318.1438.004>

(2026-03-19)

mate the strength of association between NHHR and the risk of stroke, the restricted cubic spline (RCS) model was used to explore dose-response relationship, and subgroup analyses were conducted to assess the consistency of association across populations with different characteristics. **Results:** A total of 5744 participants were

included, with a median age of 57 (51, 63) years, and 408 cases of incident stroke were observed during follow-up, with a cumulative incidence rate of 7.1%. During follow-up, the incidence density of stroke was 1.13, 3.58, and 20.74 per 1000 person-years in the periods of 2011–2013, 2013–2015, and 2015–2018, respectively. After adjustment for age, sex, body mass index (BMI), education level, economic status, smoking, alcohol consumption, hypertension, and diabetes, the risk of stroke was increased by 9% for every 1-unit increase in NHHR (risk ratio [RR]=1.09, 95%CI=1.04–1.15,  $P<0.001$ ). In the quartile-based analysis of NHHR, compared with the Q1 group, the Q4 group had a significant increase in the risk of stroke ( $RR=1.56$ , 95%CI=1.15–2.11,  $P=0.004$ ), with a significant trend observed ( $P_{\text{for trend}}=0.008$ ). The RCS analysis showed a positive linear association between NHHR and the risk of stroke ( $P_{\text{overall}}=0.036$ ,  $P_{\text{nonlinearity}}=0.171$ ). The positive association between NHHR and the risk of stroke basically remained consistent across subgroups stratified by sex, age, BMI, smoking, alcohol consumption, hypertension, and diabetes, with no significant interactions observed (all  $P_{\text{for interaction}}>0.05$ ). **Conclusion:** The increase in NHHR shows a positive linear association with the risk of stroke in middle-aged and elderly Chinese adults, which is consistent across populations with different characteristics. As a simple indicator derived from routine blood lipid testing, NHHR holds potential for the early identification of populations at a high risk of stroke and primary prevention.

**[Key words]** non-high-density lipoprotein cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol; non-high-density lipoprotein cholesterol-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio; stroke; prospective cohort study

脑卒中仍是我国居民首位死因和致残原因,且疾病负担持续增加。《全球疾病负担研究 2019》显示,当年全球新发脑卒中 1 220 万例、中国占 394 万例;同期中国现患与死亡病例分别高达 2 876 万例和 219 万例,凸显出我国防控形势的严峻性<sup>[1]</sup>。由于缺乏灵敏的早期预测指标,尤其在以中老年人为主的高危人群中,脑卒中一级预防仍面对“高危险度、低识别率”的困境。

血脂紊乱在动脉粥样硬化进展与脑卒中发生中扮演关键角色。传统临床实践多关注低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 或非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high-density lipoprotein cholesterol, Non-HDL-C) 的绝对水平,但单一脂质指标难以同时反映致动脉粥样硬化脂质负荷与抗动脉粥样硬化保护能力之间的动态平衡。近年来,Non-HDL-C 与高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 比值 (ratio of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol, NHHR) 作为复合脂质指标受到关注。既往研究提示 NHHR 升高与冠心病、代谢综合征等动脉粥样硬化性疾病明显相关<sup>[2–3]</sup>;然而,关于 NHHR 与脑卒中风险的证据仍局限于横断面回顾性分析,其纵向因果推论及人群代表性不足,尤其缺乏针对我国社区人群的前瞻性研究,其因果推论及人群代表性均受限制<sup>[4]</sup>。

中国健康与养老追踪调查 (China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS) 自 2011 年起采用多阶段分层抽样方法,覆盖全国 150 余个县区的 45 岁及以上城乡居民,并进行了多轮随访,收

集了完善的生化指标、生活方式及疾病结局信息,为探索 NHHR 与脑卒中发病的纵向关联提供了数据基础<sup>[5]</sup>。

基于此,本研究利用 CHARLS 全国代表性队列数据,评估基线 NHHR 水平与随访期间脑卒中首次发病风险的关联,并进一步考察该指标在不同性别、年龄及传统危险因素亚组中的一致性。通过阐明 NHHR 与中国中老年人群脑卒中发病的关联,本研究旨在为脑卒中的分层防控提供简便易行的生物学指标依据,推动精准一级预防策略的实施。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究基于 CHARLS 项目,CHARLS 是 1 项主要针对中国 45 岁及以上居民的全国性前瞻性队列研究,由北京大学国家发展研究院组织实施,首次基线调查于 2011 年开展,并分别于 2013 年、2015 年及 2018 年完成三轮随访调查。CHARLS 采用多阶段分层概率抽样方法,在全国范围内抽取具有代表性的样本,涵盖社会经济状况、健康行为、生理测量及实验室检查等多个维度。

纳入标准:参加 2011 年 CHARLS 基线调查并签署知情同意书;完成基线个人问卷调查、体格测量及空腹静脉血采集;研究最初纳入 17 708 例基线参与者。排除标准:总胆固醇 (total cholesterol, TC) 或 HDL-C 数据缺失者 ( $n=6\,058$ );基线时或基线前有脑卒中病史者 ( $n=401$ );年龄 <45 岁或年龄信息缺失者 ( $n=410$ );其他协变量信息不完整者 ( $n=4\,106$ );以及脑卒中结局随访数据缺失者 ( $n=989$ ),最终共排除 11 964 例,共保留了 5 744 例基线无卒中病史参与者进行统计分析。图 1 说明了研究人群纳入和排除的详细流程。本研究所有参与者均签署书面知情同意书。CHARLS 项目已通过北京大学生物医学伦理委员会审查批准 (批准编号:IRB00001052–11015)。

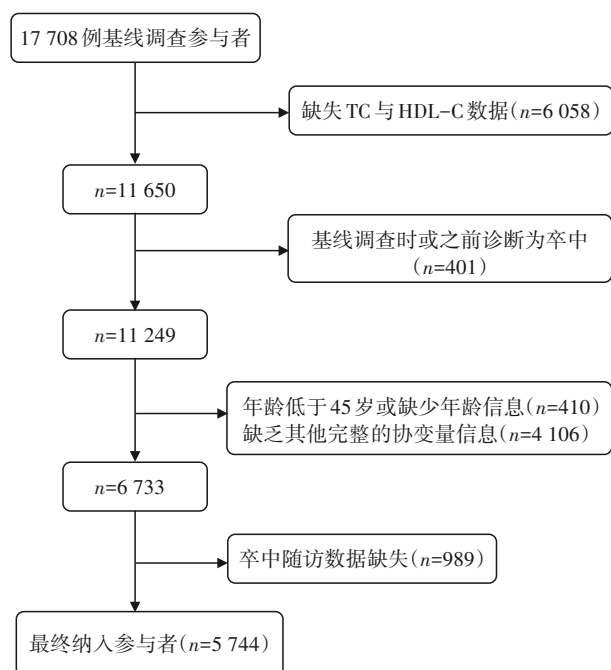


图 1 参与者选择流程图。

## 1.2 变量定义

本研究的暴露变量为 NHHR, 其通过 CHARLS 2011 血液指标数据集中的 Non-HDL-C 除以 HDL-C 计算而来。其中, Non-HDL-C 通过 TC 减去 HDL-C 计算得出。CHARLS 的血液样本采集要求受试者采血前禁食至少 8 h, 使用酶比色法测量血脂谱。NHHR 分别作为连续变量和四分位数分类变量(Q1~Q4)纳入模型分析。

结局定义为随访期间首次报告的脑卒中发病事件, 依据参与者在 2013 至 2018 年随访调查中对“是否曾被医生诊断为脑卒中”的回答确定。若参与者在随访中报告曾被确诊为卒中, 视为终点事件发生时间点; 若无卒中报告, 则随访至最后一次调查为止。

协变量包括: 年龄(岁)、性别(男/女)、教育水平(初中以下/初中/初中以上)、人均年收入(元)、吸烟(是/否)、饮酒(是/否)、体质指数(body mass index, BMI, kg/m<sup>2</sup>)、高血压病史、糖尿病史、LDL-C 水平。吸烟状态根据 CHARLS 问卷中“您是否曾吸烟(包括香烟、旱烟、烟斗或咀嚼烟草)?”的回答进行定义: 回答“是”者定义为吸烟者, 否则为非吸烟者。饮酒状态参照《中华流行病学杂志》标准: 每周饮酒不少于 1 次者定义为饮酒者, 每周饮酒少于 1 次或不饮酒者定义为非饮酒者<sup>[6]</sup>。年龄进一步分为 45~59 岁和 ≥60 岁。BMI 参照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)标准分为四级: <18.5 kg/m<sup>2</sup>(体质量过低)、18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>(正常体质量)、25.0~29.9 kg/m<sup>2</sup>(超重)、≥30.0 kg/m<sup>2</sup>(肥胖)。经济水平以家庭人均年消费支出[元/(人·年)]表示, 计算公式为: 家庭总年消费支出/家庭成员数<sup>[7]</sup>。高血压定义为收缩压 ≥140 mmHg 或舒张压 ≥90 mmHg, 或目前正在服用抗高血压药物, 或自我报告的高血压病史<sup>[8]</sup>。糖尿病定义为目前正在服用抗糖尿病药物或自我报告的糖尿病病史<sup>[9]</sup>。

## 1.3 统计学方法

采用 R 4.4.1 软件进行统计分析, 计量资料经 Shapiro-Wilk 正态性检验后, 非正态分布数据以中位数(四分位数) [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ] 表示; 符合正态分布的数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。计数资料以频数(百分比) [ $n(\%)$ ] 表示。组间比较根据数据类型及分布特征选择适当的统计方法: 符合正态分布的计量资料采用单因素方差分析, 事后两两比较采用 Tukey 法; 非正态分布计量资料采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 当理论频数 <5 时采用 Fisher 精确检验。所有统计分析均采用双侧检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。此外, 依据 CHARLS 随访调查时间点, 将随访期划分为 3 个时段: 2011~2013 年、2013~2015 年和 2015~2018 年, 各时段发病密度(即每千人年新发病例数)的计算公式为: 新发病例数/该时段总人年数 × 1 000, 并采用泊松精确法计算其 95% 置信区间。本研究采用改良泊松回归模型估算 NHHR 与卒中发生风险之间的相对风险(risk ratio, RR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI), 引入稳健三明治误差估计以修正模型标准误的偏倚, 从而获得可靠的 RR 及 95% CI<sup>[10]</sup>。与 logistic 回归模型相比, 改良泊松回归能更直接地估计 RR, 并避免因结局事件非罕见时比值比(odds ratio, OR)对 RR 的高估。构建 3 个逐步调整模型: 模型 1 为未调整模型; 模型 2 调整人口学因素(年龄、性别、BMI、教育程度、经济水平); 模型 3 进一步调整生活方式(吸烟、饮酒)及合并疾病(高血压、糖尿病)。为评估 NHHR 与卒中风险之间的剂量-反应关系, 在完全调整的多变量模型中使用限制性立方样条(restricted cubic splines, RCS)对 NHHR 连续变量建模。参考相关文献建议, RCS 分析设置 4 个节点(knots)以兼顾曲线的灵活性与模型的稳定性<sup>[11]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基线特征

本研究共纳入 5 744 例符合条件的参与者, 参与者覆盖我国 28 个省(自治区、直辖市)的 150 个县(区), 样本具有较好的全国代表性。其中 408 例(7.1%)在随访期间报告发生卒中事件。如表 1 所示, 脑卒中组参与者的中位年龄为 59 (54~65) 岁, 明显高于非脑卒中组的 57 (51~62) 岁 ( $P<0.001$ )。脑卒中组参与者的中位 BMI 为 24.6 kg/m<sup>2</sup> (22.0~27.2) kg/m<sup>2</sup> 明显高于非脑卒中组的 23.3 (21.0~25.8) kg/m<sup>2</sup> ( $P<0.001$ )。合并疾病方面, 卒中组的高血压 (51.23% vs. 22.54%,  $P<0.001$ ) 与糖尿病 (10.78% vs. 5.34%,  $P<0.001$ ) 比例均明显高于非卒中组。在暴露变量方面, 卒中组的中位 NHHR 为 3.10 (2.42~4.20) 明显高于非卒中组的 2.82 (2.09~3.76) ( $P<0.001$ )。当 NHHR 以四分位分组时, 卒中组中 Q4 占比高于非卒中组 (32.60% vs. 24.42%,  $P<0.001$ )。2 组在性别、经济水平、教育程度、吸烟、饮酒及 LDL-C 水平方面差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 2.2 脑卒中发病密度

如表 2 所示, 2011~2013 年期间共发现新发脑卒中病例 13 例, 人年数为 11 488 年, 发病密度为 1.13/千人年; 2013~2015 年期间新发脑卒中病例 41 例, 人年数为 11 462 年, 发病

表 1 研究对象基线特征比较[n,%;M<sub>d</sub>(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

| 变量                      | 总计(n=5 744)        | 非卒中(n=5 336)       | 卒中(n=408)          | χ <sup>2</sup> /Z 值 | P 值    |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------|
| 年龄(岁)                   | 57(51,63)          | 57(51,62)          | 59(54,65)          | -6.532              | <0.001 |
| 性别                      |                    |                    |                    | 0.304               | 0.582  |
| 男                       | 2 684(46.73)       | 2 488(46.63)       | 196(48.04)         |                     |        |
| 女                       | 3 060(53.27)       | 2 848(53.37)       | 212(51.96)         |                     |        |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.4(21.1,25.9)    | 23.3(21.0,25.8)    | 24.6(22.0,27.2)    | -6.629              | <0.001 |
| 经济水平[元/(人·年)]           | 4 763(2 847,8 066) | 4 749(2 839,8 072) | 4 827(2 920,8 060) | -0.794              | 0.422  |
| 教育程度                    |                    |                    |                    | 1.548               | 0.461  |
| 初中以下                    | 5 149(89.64)       | 4 780(89.58)       | 369(90.44)         |                     |        |
| 初中                      | 523(9.11)          | 491(9.20)          | 32(7.84)           |                     |        |
| 初中以上                    | 72(1.25)           | 65(1.22)           | 7(1.72)            |                     |        |
| 吸烟                      |                    |                    |                    | 0.015               | 0.904  |
| 否                       | 3 983(69.34)       | 3 699(69.32)       | 284(69.61)         |                     |        |
| 是                       | 1 761(30.66)       | 1 637(30.68)       | 124(30.39)         |                     |        |
| 饮酒                      |                    |                    |                    | 0.833               | 0.361  |
| 否                       | 3 473(60.46)       | 3 235(60.63)       | 238(58.33)         |                     |        |
| 是                       | 2 271(39.54)       | 2 101(39.37)       | 170(41.67)         |                     |        |
| 高血压                     |                    |                    |                    | 168.170             | <0.001 |
| 否                       | 4 332(75.42)       | 4 133(77.46)       | 199(48.77)         |                     |        |
| 是                       | 1 412(24.58)       | 1 203(22.54)       | 209(51.23)         |                     |        |
| 糖尿病                     |                    |                    |                    | 20.797              | <0.001 |
| 否                       | 5 415(94.27)       | 5 051(94.66)       | 364(89.22)         |                     |        |
| 是                       | 329(5.73)          | 285(5.34)          | 44(10.78)          |                     |        |
| NHHR                    | 2.84(2.11,3.79)    | 2.82(2.09,3.76)    | 3.10(2.42,4.20)    | -5.130              | <0.001 |
| NHHR(四分位数)              |                    |                    |                    | 21.381              | <0.001 |
| Q1                      | 1 436(25.00)       | 1 366(25.60)       | 70(17.16)          |                     |        |
| Q2                      | 1 436(25.00)       | 1 338(25.07)       | 98(24.02)          |                     |        |
| Q3                      | 1 436(25.00)       | 1 329(24.91)       | 107(26.23)         |                     |        |
| Q4                      | 1 436(25.00)       | 1 303(24.42)       | 133(32.60)         |                     |        |

注:NHHR 为连续变量;NHHR(四分位数)为分类变量,Q1~Q4 分别代表 NHHR 按四分位数分层后的 4 个分组,Q1 为最低四分位,Q4 为最高四分位

密度为 3.58/千人年;2015~2018 年期间新发病例 354 例,人年数为 17 070 年,发病密度为 20.74/千人年。结果显示,脑卒中的新发病例主要分布于后期随访阶段,提示随着时间推移脑卒中风险呈上升趋势。

表 2 各时段的脑卒中发病密度

| 时段(年)     | 新发病例数 | 人年数    | 发病密度( /千人年) | 95% 置信区间    |
|-----------|-------|--------|-------------|-------------|
| 2011~2013 | 13    | 11 488 | 1.13        | 0.60~1.94   |
| 2013~2015 | 41    | 11 462 | 3.58        | 2.57~4.85   |
| 2015~2018 | 354   | 17 070 | 20.74       | 18.63~23.02 |

2.3 NHHR 与卒中发生风险的关联

如表 3 所示,在未调整任何协变量的模型(模型 1)中,NHHR 与卒中风险呈正相关( $RR=1.14$ ;95%CI=1.09~1.19; $P<0.001$ )。在调整人口统计学因素(年龄、性别、教育程度等)后的模型 2 中,该相关性依然显著( $RR=1.14$ ;95%CI=1.09~1.20; $P<0.001$ )。在进一步控制吸烟、饮酒、BMI、高血压、糖尿病等混杂因素的模型 3 中,NHHR 仍显著与卒中风险相关( $RR=1.09$ ;95%CI=1.04~1.15; $P<0.001$ )。

将 NHHR 四分位数分类后进行分析显示,随着 NHHR 分层水平的升高,卒中风险呈现逐步升高趋势。在模型 3 中,与 Q1 相比,Q3 人群发生卒中的风险增加 39%( $RR=1.39$ ;95%CI=1.03~1.88),Q4 人群发生卒中的风险增加 56%( $RR=1.56$ ;95%CI=1.15~2.11),趋势检验结果具有统计学意义(趋势  $P=0.008$ )。

2.4 NHHR 与卒中风险的剂量-反应关系

RCS 分析显示 NHHR 与卒中风险之间存在近似线性的正相关趋势(图 2)。整体模型显著(整体  $P=0.036$ ),非线性检验差异无统计学意义(非线性  $P=0.171$ )。

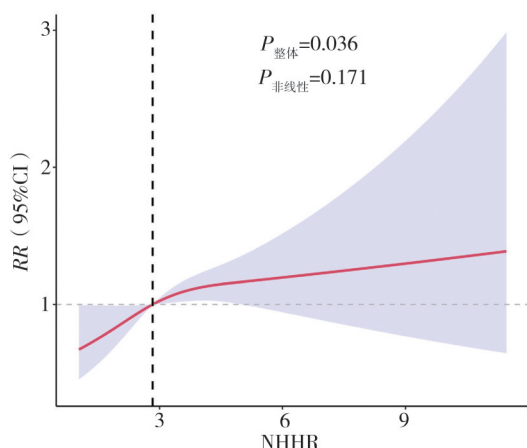
2.5 亚组分析

采用模型对比法对 NHHR 与各个分层变量进行交互检验,并在各个亚组中进行完整多变量改良泊松回归分析(图 3)。各亚组分析结果显示,NHHR 与脑卒中风险的正相关关联方向基本一致。虽然不同亚组的关联强度存在一定差异,但交互作用检验差异均无统计学意义(所有交互检验  $P>0.05$ ),表明未发现显著的效应修饰作用。

表3 NHHR与脑卒中发病风险的改良泊松回归分析

| 指标         | 模型1             |        | 模型2             |        | 模型3             |        |
|------------|-----------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|
|            | RR(95%CI)       | P值     | RR(95%CI)       | P值     | RR(95%CI)       | P值     |
| NHHR       | 1.14(1.09~1.19) | <0.001 | 1.14(1.09~1.20) | <0.001 | 1.09(1.04~1.15) | <0.001 |
| NHHR(四分位数) |                 |        |                 |        |                 |        |
| Q1         |                 |        |                 |        |                 |        |
| Q2         | 1.40(1.04~1.89) | 0.027  | 1.43(1.06~1.93) | 0.018  | 1.33(0.99~1.79) | 0.058  |
| Q3         | 1.53(1.14~2.05) | 0.004  | 1.57(1.17~2.10) | 0.002  | 1.39(1.03~1.88) | 0.030  |
| Q4         | 1.90(1.44~2.51) | <0.001 | 1.93(1.46~2.55) | <0.001 | 1.56(1.15~2.11) | 0.004  |
| 趋势P        |                 | <0.001 |                 | <0.001 |                 | 0.008  |

注: NHHR 为连续变量; NHHR(四分位数) 为分类变量, Q1~Q4 分别代表 NHHR 按四分位数划分的四个组, Q1 为最低四分位, Q4 为最高四分位。模型1, 未调整; 模型2, 调整年龄、性别、BMI、教育程度、经济水平; 模型3, 在模型2基础上进一步调整吸烟、饮酒、高血压、糖尿病



注: 虚线所在横坐标为 NHHR 的中位数;  $P_{\text{整体}}$  表示 NHHR 在 RCS 模型中与结局相关联的显著性,  $P_{\text{非线性}}$  表示 NHHR 在 RCS 模型中的非线性关联的显著性

图2 NHHR与卒中风险之间的剂量-反应关系

| 亚组        | RR (95%CI)      | P      | 交互检验P |
|-----------|-----------------|--------|-------|
| 年龄        |                 |        | 0.910 |
| <60       | 1.05(0.98~1.13) | 0.188  |       |
| ≥60       | 1.08(1.00~1.16) | 0.060  |       |
| 性别        |                 |        | 0.894 |
| 男性        | 1.06(0.98~1.15) | 0.121  |       |
| 女性        | 1.08(1.00~1.16) | 0.047  |       |
| 受教育程度     |                 |        | 0.397 |
| 低于初中      | 1.08(1.02~1.14) | 0.006  |       |
| 初中        | 1.05(0.89~1.24) | 0.546  |       |
| 高于初中      | 0.75(0.34~1.67) | 0.484  |       |
| BMI       |                 |        | 0.247 |
| <18.5     | 1.08(0.42~2.82) | 0.867  |       |
| 18.5~24.9 | 1.04(0.95~1.14) | 0.417  |       |
| 25~29.9   | 1.09(1.02~1.17) | 0.017  |       |
| ≥30       | 0.98(0.81~1.18) | 0.808  |       |
| 吸烟        |                 |        | 0.386 |
| 否         | 1.05(0.99~1.12) | 0.105  |       |
| 是         | 1.11(1.01~1.23) | 0.037  |       |
| 饮酒        |                 |        | 0.130 |
| 否         | 1.13(1.06~1.20) | <0.001 |       |
| 是         | 0.98(0.89~1.09) | 0.766  |       |
| 高血压病      |                 |        | 0.490 |
| 否         | 1.08(1.00~1.16) | 0.043  |       |
| 是         | 1.05(0.98~1.13) | 0.167  |       |
| 糖尿病       |                 |        | 0.115 |
| 否         | 1.04(0.98~1.11) | 0.174  |       |
| 是         | 1.12(1.02~1.23) | 0.015  |       |

注: 除分组变量本身外, 每个亚组都对其他所有变量进行了调整

图3 各亚组 NHHR 与卒中风险的关系

### 3 讨论

本研究基于 CHARLS 前瞻性队列, 首次在中国中老年社区人群中系统验证了 NHHR 与卒中发病率之间的线性正相关关系, 并观察到这一关联在性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、高血压及糖尿病等各亚组中均保持稳定。该结果不仅补充了以往主要集中在冠心病或心血管病死亡结局的证据, 也为脑卒中一级预防提供了新的流行病学线索。

目前的脂质管理实践多聚焦于 LDL-C 或 Non-HDL-C 的绝对水平, 但单一指标难以同时反映促动脉粥样硬化脂质负荷与抗动脉粥样硬化防御能力的动态平衡。NHHR 作为一种新兴复合脂质指标, 整合了促动脉粥样硬化的 Non-HDL-C 和具有抗动脉粥样硬化功能的 HDL-C 成分, 可更全面地反映个体脂质代谢状态的净效应。既往研究证实 NHHR 与多种心血管疾病存在明显关联, 例如 NHHR 升高与冠心病、急性冠脉综合征、冠状动脉病变严重程度及心血管死亡风险增加相关<sup>[12-18]</sup>。此外, NHHR 也被发现与慢性肾病、非酒精性脂肪性肝病、胆结石及痛风等多种代谢性疾病密切相关<sup>[19-23]</sup>, 显示出其在多系统代谢紊乱中的广泛适应性。在疾病预测效能方面, 既往研究显示 NHHR 优于其他传统及新型血脂指标。1 项同样来自 CHARLS 的队列研究表明 NHHR 对心脏代谢共病的预测能力优于 HDL-C 和 Non-HDL-C<sup>[24]</sup>。并且在糖尿病或代谢综合征患者中, NHHR 同样表现出优于 LDL-C、Non-HDL-C 甚至 ApoB 的预测效能<sup>[25-27]</sup>。Toprak K 等<sup>[28]</sup>基于 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究发现, NHHR 是经皮冠状动脉介入治疗术后“无复流”现象的独立预测因子, 且其预测效能明显高于 LDL-C、TC/HDL-C、AIP 等传统及新型血脂比值指标。另外一项针对冠脉慢流患者的研究发现 NHHR 相较于包括 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 在内的其他非传统脂质指

标更为强效且独立,是预测冠脉慢流的主要脂质指标<sup>[29]</sup>。上述研究提示,NHHR 不仅从代谢角度反映了致动脉粥样硬化与抗动脉粥样硬化脂蛋白之间的平衡状态,还具有良好的临床判别价值。

相较于先前研究多采用横断面设计或特定患者人群,本研究采用具备全国代表性的大样本社区队列进行前瞻性随访,在时间因果关系上更具说服力。不同于最近 Ma HX 等<sup>[4]</sup>基于美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 的横断面研究中所呈现的非线性关系,本研究观察到 NHHR 与卒中发病率之间呈现持续的线性升高趋势。这一差异可能来源于研究设计与人群特征的不同。一方面,横断面研究在因果推论上存在天然局限,所观察到的非线性关系可能受到逆向因果或幸存者偏倚的干扰。另一方面,中国人群存在更明显的高血压负担、糖代谢异常及脂质异常并发特征,易形成“血压-糖代谢-脂质”协同促炎环境,从而带来更平稳而持续的风险增长曲线。

该关联的生物学机制可能涉及多方面。Non-HDL-C 含有所有动脉粥样硬化性脂蛋白,包括 LDL-C、VLDL、IDL 和 Lp(a) 等,这些颗粒可穿越血管内皮,沉积于血管中膜,诱导单核细胞趋化并形成泡沫细胞,进而激活 NLRP3 炎症小体、TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,引发血管内慢性炎症反应,促进动脉粥样硬化斑块形成与不稳定性<sup>[30-32]</sup>。与此同时,HDL-C 的抗氧化、抗炎与逆向胆固醇转运功能在 NHHR 升高的背景下相对不足,使得有害脂质颗粒在血管壁长期堆积而难以清除,进一步加重内皮功能障碍与血流动力学异常<sup>[33]</sup>。当 NHHR 升高至一定程度,两者之间的平衡被打破,动脉壁易进入慢性低度炎症状态,加速脑动脉硬化与血流灌注障碍,从而增加卒中发生风险。

值得注意的是,本研究还发现 NHHR 与卒中的正相关性在多个亚组中基本保持一致,未观察到交互作用。这一点与先前 NHANES 横断面研究中发现的“性别、年龄、种族亚组间作用差异”不完全一致,可能与样本结构、研究设计及民族遗传背景差异有关<sup>[4]</sup>。该结果提示,NHHR 作为一个风险因子具有良好的跨人群稳定性,有望在卒中一级预防实践中发挥更广泛的实用价值。

在临床和公共卫生领域,NHHR 的推广应用具备多方面优势。首先,其计算简便,仅需常规血脂检查即可获得,无需额外费用,适合基层医疗机构和大规模筛查项目使用。其次,与传统血脂指标相比,NHHR 在风险趋势监测方面可能具有更高的敏

感性 and 预警价值。因此,将 NHHR 纳入纵向监测体系有助于追踪风险变化趋势,尤其是在高危人群中,通过动态监测识别风险累积或改善情况,可能成为辅助临床决策的早期预警工具。已有研究提出将 NHHR 融入传统心血管风险评估模型中以提高风险识别效率,未来亦可探索其在卒中风险分层模型中的整合应用<sup>[26]</sup>。

尽管本研究采用前瞻性设计、纳入全国代表性样本并调整了多种混杂因素,但仍存在一定局限性。首先,脑卒中事件基于自报信息确定,可能存在回忆偏倚,且未能区分卒中亚型(缺血性或出血性),限制了对潜在机制的深入探讨。其次,未纳入部分可能的混杂因素,如饮食模式、遗传因素及血管影像信息。最后,NHHR 的阈值效应及变异趋势仍需在其他独立队列中进一步验证,特别是在卒中高危人群中的预测准确性与临床指导价值有待明确。未来研究可结合生物标志物、影像学指标与干预性试验设计,进一步评估 NHHR 在卒中一级预防策略中的角色与效能。

综上所述,本研究基于全国性前瞻性队列数据证实,NHHR 与中国中老年人脑卒中发病风险呈线性正相关,且该关联在不同特征亚组中具有稳定性,提示 NHHR 可作为一项潜在的、简便易得的脑卒中风险标志物,具有重要的公共卫生价值。未来应进一步探讨其生物学机制、预测阈值及干预响应,以期在卒中风险分层与个体化管理提供更为科学的依据。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 沈丽萍:研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写与修改;杨洁:数据整理、统计分析与论文修改;杨叶:数据收集、文献整理;张井莹、刘美君:资料核对、结果解释与论文修改;梁静涛、邓鑫敏:研究指导、质量控制、论文审阅

## 参 考 文 献

- [1] Tu WJ, Wang LD, Yan F, et al. China stroke surveillance report 2021[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 210-222
- [2] Reynoso-Villalpando GL, Sevillano-Collantes C, Valle Y, et al. ApoB/ApoA1 ratio and non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio are associated to metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus subjects and to ischemic cardiomyopathy in diabetic women[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr(Engl Ed)*, 2019, 66(8): 502-511.
- [3] Gao P, Zhang J, Fan X. NHHR: an important independent risk factor for patients with STEMI[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(12): 398.
- [4] Ma HX, Chen HQ, Wang PC. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and stroke among adults in the USA: a cross-sectional NHANES study[J]. *Biomed Environ Sci*, 2025, 38(1): 37-46.
- [5] Zhao Y, Hu Y, Smith JP, et al. Cohort profile: the China health and

retirement longitudinal study (CHARLS)[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1):61–68.

[6] 李亚茹,王 婧,赵丽云,等. 中国成年人饮酒习惯及影响因素[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(7):898–903.

Li YR, Wang J, Zhao LY, et al. The drinking status and associated factors in adults in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(7):898–903.

[7] Gong JQ, Wang GW, Wang YF, et al. Consumption and poverty of older Chinese: 2011–2020[J]. *J Econ Ageing*, 2022, 23:100410.

[8] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021–3104.

[9] Yu J, Yi Q, Chen G, et al. The visceral adiposity index and risk of type 2 diabetes mellitus in China: a national cohort analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(3):e3507.

[10] Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(7):702–706.

[11] Harrell, FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis[M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2015.

[12] Li Z, Xu H. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular disease mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2025, 16:1509752.

[13] Yu B, Li M, Yu Z, et al. 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[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):317.

[14] Liu J, Oorloff MD, Nadella A, et al. Association between the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective study[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1):324.

[15] Cui Y, Choi M. 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[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1):347.

[16] Liu J, Zhao L, Zhang Y, et al. A higher non-HDL-C/HDL-C ratio was associated with an increased risk of progression of nonculprit coronary lesion in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Cardiol*, 2024, 47(2):e24243.

[17] Mao Q, Zhao J, Zhao X. Association of non-HDL-C-to-HDL-C ratio with coronary lesions and its prognostic performance in first-onset NSTEMI[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(1):29–39.

[18] You J, Wang Z, Lu G, et al. Association between the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and the risk of coronary artery disease[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:7146028.

[19] Guo X, Chu H, Xu H, et al. Association of non-high-density lipoprotein cholesterol-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) with gout prevalence: a cross-sectional study[J]. *Front Nutr*, 2024, 11:1480689.

[20] Cheng Q, Wang Z, Zhong H, et al. Association of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and gallstones among US adults aged  $\leq 50$  years: a cross-sectional study from NHANES 2017–2020[J]. *Lipids Health Dis*, 2024,

23(1):265.

[21] Sun Y, Li Z, Feng N. Association of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in elderly insights from NHANES[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):12611.

[22] Huang X, Li J, Zhang L, et al. The association between the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease in US adults: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):24847.

[23] Li J, Kou C, Chai Y, et al. The relationship between the ratio of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol (NHHR) and both MASLD and advanced liver fibrosis: evidence from NHANES 2017–2020[J]. *Front Nutr*, 2025, 11:1508106.

[24] Liu X, Zhang Y, Luo D, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiometabolic multimorbidity among middle-aged and older adults in China[J]. *BMC Public Health*, 2025, 25(1):570.

[25] Kim SW, Jee JH, Kim HJ, et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):2678–2683.

[26] Liu M, Pei J, Zeng C, et al. Association of non-high-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: Evidence from the ACCORD cohort[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(1):300–311.

[27] Sheng G, Liu D, Kuang M, et al. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in evaluating incident diabetes risk[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:1677–1686.

[28] Toprak K, Kaplangoray M, Akyol S, et al. The non-HDL-C/HDL-C ratio is a strong and independent predictor of the no-reflow phenomenon in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Acta Cardiol*, 2024, 79(2):194–205.

[29] Toprak K, Karataş M, Kaplangoray M, et al. Comparison of the effect of non-HDL-C/HDL-C ratio on coronary slow flow with other non-traditional lipid markers[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2024, 40(4):388–401.

[30] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293):1357–1361.

[31] Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target[J]. *Metabolites*, 2021, 11(10):690.

[32] Lu Y, Cui X, Zhang L, et al. The functional role of lipoproteins in atherosclerosis: novel directions for diagnosis and targeting therapy[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(2):491–520.

[33] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1505–1518.

(收稿:2025-05-23;修回:2025-07-29;录用:2025-08-28)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

沈丽萍,杨 洁,杨 叶,等. 中国中老年人非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值和脑卒中发病率的关系:一项全国性前瞻性队列研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(8):1102–1108.