·临床研究·

胰岛素抵抗替代指数对心血管-肾脏-代谢综合征0-3期成人心血管疾病风险预测价值比较

赵倩楠[1,2]，王禹韬[2]，张慧敏[2]，万　伟[3]，王　玲[2]，张梓萱[2]，兰丽珍[2]
（1. 山西医科大学医学科学院，山西 太原 030001；2. 山西医科大学第一临床医学院，山西 太原 030001；
3. 山西医科大学公共卫生学院，山西 太原 030001）

摘　要：【目的】评估6种胰岛素抵抗（IR）替代指标对于心血管-肾脏-代谢综合征（CKM）0-3期成人心血管疾病（CVD）风险的预测价值。【方法】分析中国健康与退休纵向研究（CHARLS）中6 813名参与者的相关资料。采用Cox比例风险和限制性立方样条（RCS）模型评估IR替代指数（TyG、TyG-BMI、TyG-WC、TyG-WHtR、TyG-CVAI、CVAI）与CVD发生率之间的关联。采用受试者工作特征曲线（ROC）评估区分能力，净重新分类改善指数（NRI）评估增量预测价值，决策曲线分析（DCA）评估临床效用，从3个维度综合比较6种指标的预测效能。【结果】6种IR替代指标均能预测CKM人群中的心血管疾病发生率。RCS回归分析显示，各指标与CVD发生率均呈线性关系。ROC曲线分析显示，CVAI的AUC值最高（0.628，95%CI：0.611-0.646），显著优于单一TyG指数（P=0.001 6）。NRI分析表明，CVAI对事件组的重新分类改善效果显著（事件NRI=0.042 8）。DCA结果显示，CVAI在多数临床阈值下获得最高的净获益。亚组分析进一步证实，CVAI在CKM 2-3期人群中与CVD风险的关联更强。【结论】这6种IR替代指数是预测CKM 0-3期人群CVD发病率的宝贵工具。其中，CVAI对CKM 1-3期成人未来的CVD风险具有最优的预测价值。

关键词：心血管-肾-代谢综合征；胰岛素抵抗；甘油三酯葡萄糖；心血管疾病；风险预测；队列研究
中图分类号：R54；R587.1；R181.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-3554（2026）03-0539-12
DOI：10.11714/jsysu.med.YX20260005

Comparative Analysis of Six Surrogate Insulin Resistance Indices for Comparison of the Predictive Value of Insulin Resistance Substitution Index for Cardiovascular Disease Risk in Adult Patients with Cardiovascular-kidney-metabolic Syndrome 0-3 Stage

ZHAO Qiannan[1,2], WANG Yutao[2], ZHANG Huimin[2], WAN Wei[3],
WANG Ling[2], ZHANG Zixuan[2], LAN Lizhen[2]
（1. Academy of Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 3. School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China）
Correspondence to: LAN Lizhen; E-mail: Lanlizhen@163.com

Abstract:【Objective】To evaluate the predictive value of six surrogate indices of insulin resistance (IR) for cardiovascular disease (CVD) risk in adults with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome (CKM) stages 0-3. 【Methods】Related data of 6 813 participants from the China health and retirement longitudinal study (CHARLS) were analyzed. Cox proportional hazards models and restricted cubic spline (RCS) analyses were performed to evaluate the

收稿日期：2026-01-02　　**录用日期：**2026-04-09
基金项目：山西省自然科学基金（202203021211019）；2025年度“六一工程”专项计划（Z2025009）
作者简介：赵倩楠，第一作者，研究方向：慢性病管理，E-mail：zqn0624@163.com；兰丽珍，通信作者，主任医师，E-mail：lanlizhen@163.com

associations between six insulin resistance surrogate indices (TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WHtR, TyG-CVAI, CVAI) and CVD incidence. Predictive performance of 6 indices was comprehensively compared from 3 dimensionalities, using receiver operating characteristic (ROC) curves for discriminative ability, net reclassification improvement (NRI) for incremental predictive value, and decision curve analysis (DCA) for clinical utility.【Results】All six IR surrogate indices significantly predicted CVD in the CKM population. RCS analysis revealed linear associations between each index and CVD incidence. ROC analysis showed that CVAI had the highest AUC (0.628, 95%CI: 0.611-0.646), significantly outperforming the single TyG index (*P*=0.001 6). NRI analysis indicated significant reclassification improvement for the event group with CVAI (event NRI=0.042 8). DCA demonstrated that CVAI achieved the highest net benefit across most thresholds. Subgroup analysis confirmed stronger associations between CVAI and CVD risk in CKM stages 2-3.【Conclusions】These six IR surrogate indices serve as valuable tools for predicting CVD incidence in individuals with CKM stages 0-3. Among them, CVAI exhibits optimal predictive value for future CVD risk in adults with CKM stages 1-3.

Key words: cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; insulin resistance; triglyceride-glucose; cardiovascular disease; risk prediction; cohort study

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2026, 47(3): 539-550]

心血管-肾脏-代谢综合征(cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM)是代谢性危险因素、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)与心血管系统在病理生理机制上的交互作用导致的复杂临床综合征[1]。2021年全球疾病负担研究显示,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是CKM相关疾病负担的主要原因[2],CVD也是全球死亡和残疾的主要原因,已成为全球重大公共卫生问题[3]。美国心脏协会科学咨询小组(American Heart Association, AHA)研究表明,CKM 0-3期的管理策略应优先预防CVD的发生[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)所引起的病理生理改变与肾功能受损及CKD的发生与进展密切相关[4]。另外,IR可导致心肌代谢紊乱并造成心肌损伤,其引发的代谢异常还会增加血管的损害风险,从而促进CKM的进展[5]。高胰岛素-正常血糖钳夹技术被认为是评估IR的金标准,但由于操作复杂、价格昂贵且具有侵入性,难以在临床尤其是基层医疗中普及应用[6]。近年来,许多研究提出了简单实用的IR替代指标。越来越多的证据显示,这类指标在心血管与代谢性疾病风险预测中具有实际应用价值[7]。尽管已有研究探讨了单一IR替代指标与心血管结局的关联,但在CKM 0-3期人群中,不同IR替代指标对CVD预测能力的系统比较具有争议,先前研究多聚焦单一指标或特定人群,缺乏在统一大规模前瞻性队列中对多种IR替代指标预测效能的全面评估。本研究旨在基于中国中老年人群队列,探究在CKM 0-3期背景下不同IR替代指标对成人CVD发生风险的预测能力,使基层医生能够使用常规、低成本的生化测试尽早筛查,预防CVD事件的发生。这对于实现CKM综合征CVD的早期诊断和干预以及减轻CVD的总体负担至关重要。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究的数据来自中国健康与退休纵向研究(China health and retirement longitudinal study, CHARLS)。CHARLS是一项针对45岁及以上中国成年人的全国性队列研究。CHARLS研究遵循赫尔辛基宣言的原则,并获得了北京大学机构审查委员会(IRB00001052-11015)的批准。所有参与者在纳入CHARLS研究之前都提供了书面知情同意书。在CHARLS研究中,所有调查人员都接受了系统和专业的培训,并使用标准化问卷进行了面对面的访谈[8]。本研究以2011年至2012年接受采访的参与者为基线,并分别在2013年、2015年、2018年、2020年进行随访。纳入标准:年龄≥45岁;根据2023年AHA的CKM分期框架,属于CKM 0期、1期、2期或3期;基线资料完整,包括人口学信息、人体测量指标和实验室检查数据。排除标准:随访时间少于2年;基线时已确诊CVD,即CKM 4期;年龄<45岁或年龄信息缺失;性别、身高、体质量、腰围信息缺失;实验室指标(TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG)缺失或存在异常值;腰围、身高、体质量数据异常。所有连续变量统一采用3倍四分位距(3×

IQR）法进行异常值识别与剔除。最终共纳入6 813名符合CKM 0-3期的研究对象。已获得山西医科大学第一医院伦理审查批件（NO.KYLL-2026-109）。

1.2　胰岛素抵抗替代指标的计算

①　甘油三酯葡萄糖指数（triglyceride-glucose index，TyG）：TyG=ln［FPG（mg/dL）× TG（mg/dL）/ 2］[9]；体质量指数（body mass index，BMI）：BMI =体质量/身高的平方（kg/m^2）[10]；甘油三酯葡萄糖-身体质量指数（triglyceride-glucose-body mass index，TyG-BMI）：TyG-BMI=BMI × TyG；甘油三酯葡萄糖-腰围指数（triglyceride glucose-waist-to-height ratio index，TyG-WC）：TyG-WC=TyG ×WC；甘油三酯葡萄糖-腰围身高比指数（triglyceride glucose-waist-to-height ratio index，TyG-WHtR）：TyG-WHtR=TyG ×WHtR[11]；WHtR=腰围/身高；中国内脏肥胖指数：CVAI男性：CVAI=-267.93 + 0.68 ×年龄（y）+0.03 ×BMI（kg/m^2）+4.00 ×WC（cm）+22.00 ×Log10TG（mmol/L）-16.32 ×HDL-C（mmol/L）；CVAI女性：CVAI=-187.32 + 1.71 ×年龄（y）+4.23 ×BMI（kg/m^2）+1.12 ×WC（cm）+39.76 ×Log10TG（mmol/L）-11.66 ×HDL-C（mmol/L）[12]；甘油三酯葡萄糖-中国内脏肥胖指数：TyG-CVAI：TyG-CVAI=TyG ×CVAI。

1.3　结　局

本研究的研究终点是随访期间CVD的发生。使用CHARLS研究标准化问题来收集有关CVD病史诊断的信息："您是否被医生诊断出患有［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］？在随访期间报告心脏病或卒中的参与者被定义为CVD阳性病例[13]。

1.4　CKM 0-3期

CKM 0-3期分期根据AHA关于CKM的标准进行分类[1]。① 0期：同时满足以下所有条件：体质量正常（BMI<24 kg/m^2，按中国标准）；血糖正常（空腹血糖<5.6 mmol/L）；血压正常（<130/80 mmHg）；血脂正常（甘油三酯<1.7 mmol/L）；肾功能正常［eGFR ≥60 mL/（min/1.73 m^2）］；无亚临床或临床CVD。② 1期：符合以下任一条件：超重/肥胖（BMI ≥24 kg/m^2 或腰围超标：男性≥90 cm，女性≥85 cm）；糖尿病前期（空腹血糖5.6~6.9 mmol/L）。且不符合CKD和CVD诊断标准。③ 2期：符合以下任一条件：代谢危险因素（高甘油三酯血症：TG ≥1.7 mmol/L；高血压：BP ≥130/80 mmHg或服用降压药；代谢综合征：符合≥3项标准；糖尿病：空腹血糖≥7.0 mmol/L或服用降糖药）；CKD［eGFR<60 mL/（min/1.73 m^2）］。且无临床CVD。④ 3期：符合以下任一条件：极高危CKD［eGFR<30 mL/（min/1.73 m^2）］；10年CVD风险≥20%。且无临床CVD。

1.5　协变量

为本研究目的收集以下数据：年龄、性别、教育水平、婚姻状况、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、身高、体质量和腰围、吸烟和饮酒状况、高血压、糖尿病和各种实验室检测数据。高血压定义为调查中报告有高血压病史或正在接受高血压特异性治疗的参与者，以及基线时SBP ≥130 mmHg或DBP ≥ 80 mmHg的受试者[14]；报告有糖尿病史或正在接受糖尿病治疗的个体[15]；抑郁采用流行病学研究中心抑郁量表（Center for Epidemiologic Studies Center Depression Scale，CESD10）的10项简表来评估[16]；总分≥ 10分的参与者被确诊抑郁[17]。其他健康状况均由参与者自我报告确定。

1.6　统计学方法

本研究根据CKM 0-3期和CVD（是或否）描述基线特征。对于协变量（教育程度、吸烟状况、高血压病史、糖尿病病史、LDL等），采用链式方程多重插补进行处理。本研究中后续所有的分析都是基于协变量多重插补之后的结果。采用Shapiro-Wilk检验对连续性变量进行正态性检验。符合正态分布的变量以均数±标准差表示，不符合正态分布的变量以中位数［第25、75百分位数，*M*（P_{25}~P_{75}）］表示。组间比较时，正态分布变量采用独立样本*t*检验或单因素方差分析，偏态分布变量采用Kruskal-Wallis *H*检验。分类变量以例数（百分比）表示，组间比较采用卡方检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，IR指标按照四分位数（Q1~Q4）分组，以*log-rank*检验比较组间差异。使用限制性立方样条（restricted cubic spline，RCS）评估IR指标与CVD风险的非线性关系，通过Spearman等级相关判断线性趋势。采用Cox比例风险模型预测TyG、TyG-BMI、TyG-WC、TyG-WHtR、TyG-CVAI和CVAI这6个IR替代指数与CVD发病率之间的关系，为探究IR指标与CVD风险之间的剂量-反应关系，采用Wald趋势检验。采用最佳Cox比例风险模型调整变量计算受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，通过ROC曲线评估区分能力，采用净重新分类

改善指数(net reclassification improvement ,NRI)评估增量预测价值,采用决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)评估临床效用。为探讨不同人口统计学特征中IR替代指标与CVD发病率之间的相关性,对不同年龄组(<65岁和≥65岁)、不同性别、不同CKM分期(0-3期)进行亚组分析。并使用RCS评估其线性关系。本研究所有统计分析均使用R软件(4.4.2版)进行,双侧P值<0.05被认为具有统计学意义。

2 结 果

2.1 参与者的基线特征

本次研究共纳入6 813人,受试者平均年龄59.17岁,其中52.83%为女性。对于大多数基线特征,在CKM各阶段均有显著差异。具体而言,年龄、性别、婚姻状况、吸烟饮酒习惯、高血压、糖尿病、等变量有显著差异并具有统计学意义(均P<0.001)。此外,6个IR替代指标在CKM各阶段差异均显著(均P<0.001;表1)。

表1 CKM分期的基线特征

Table 1 Baseline characteristics according to CKM stages [$M(P_{25}-P_{75})$,n(%),($\bar{x}\pm s$)]

Variables	CKM stage0 (n=574)	CKM stage1 (n=1 201)	CKM stage2 (n= 2 769)	CKM stage3 (n=2 269)	P
Age /years	56 (51-61)	56 (50-61)	54 (49-59)	67 (61-73)	<0.001
Age					<0.001
<65	504 (87.80)	1 078 (89.76)	2 609 (94.22)	993 (43.76)	
≥65	70 (12.20)	123 (10.24)	160 (5.78)	1 276 (56.24)	
Gender					<0.001
Male	332 (57.84)	500 (41.63)	1 089 (39.33)	1 293 (56.99)	
Female	242 (42.16)	701 (58.37)	1 680 (60.67)	976 (43.01)	
Married	529 (92.16)	1 105 (92.01)	2 599 (93.86)	1 800 (79.33)	<0.001
Educational level					<0.001
Nocompletion of primary school	145 (25.26)	336 (27.98)	688 (24.85)	851 (37.51)	
Sishu/homeschool/ elementary school	236 (41.11)	486 (40.47)	1 076 (38.86)	994 (43.81)	
Middle school	187 (32.58)	365 (30.39)	970 (35.03)	402 (17.72)	
High school and above	6 (1.05)	14 (1.17)	35 (1.26)	22 (0.97)	
Smoking statues					<0.001
Yes	261 (45.47)	380 (31.64)	764 (27.59)	1 263 (55.66)	
No	313 (54.53)	821 (68.36)	2005 (72.41)	1 006 (44.34)	
Drinking statues					<0.001
Yes	341 (59.41)	813 (67.69)	1932 (69.77)	1 445 (63.68)	
No	233 (40.59)	388 (32.31)	837 (30.23)	824 (36.32)	
BMI/(kg/m^2)	20.16 ± 1.68	23.04 ± 2.99	24.23 ± 3.59	22.91 ± 3.71	0.446
WC/cm	75.64 ± 5.52	83.59 ± 8.61	86.41 ± 9.86	85.33 ± 10.06	<0.001
HDL-c/(g/L)	55.67 (47.94-65.34)	55.67 (47.55-65.34)	46.39 (38.66-55.67)	51.03 (42.14-62.24)	<0.001

续表

Variables	CKM stage0 (*n*=574)	CKM stage1 (*n*=1 201)	CKM stage2 (*n*= 2 769)	CKM stage3 (*n*=2 269)	*P*
LDL-c/(g/L)	104.77 (88.14-124.87)	114.05 (96.26-133.76)	111.73 (92.4-132.6)	123.33 (98.97- 148.07)	<0.05
TC/(g/L)	1.79 ± 0.32	1.88 ± 0.33	1.89 ± 0.36	2.02 ± 0.40	<0.001
TG / (g/L)	75.22 (60.18-98.9)	81.42 (63.72- 102.66)	130.1 (85.85- 177)	104.43 (74.34, 147.79)	<0.001
eGFR/[mL/(min/1.73m²)]	97.6 (90.61-104.11)	98.18 (89.48- 104.59)	98.49 (89.21- 104.62)	87.96 (76.41- 95.35)	<0.001
TyG	8.12 ± 0.34	8.29 ± 0.34	8.75 ± 0.55	8.64 ± 0.55	<0.001
TyG-BMI	163.78 ± 15.4	191.13 ± 26.26	212.36 ± 36.33	198.63 ± 38.15	<0.001
TyG-WHtR	164.76 (153.28-174.98)	190.67 (174.51- 206.82)	209.39 (186.17-236.36)	194.59 (171.27-222.24)	<0.001
TyG-WC	614.63 ± 53.07	693.23 ± 77.46	757.15 ± 106.49	739.14 ±111.47	<0.001
CVAI	55.51 ± 21.48	81.06 ± 30.55	98.48 ± 36.33	102.33 ± 40.36	<0.001
TyG-CVAI	453.49 ± 181.72	674.43 ± 261.2	870.31 ± 344.34	895.16 ± 380.8	<0.001
Hypertension	0 (0.00)	0 (0.00)	1 751 (63.24)	1 672 (73.69)	<0.001
Diabetes	0 (0.00)	0 (0.00)	248 (8.96)	515 (22.70)	<0.001
Depression	213 (37.11)	411 (34.22)	961 (34.71)	875 (38.56)	<0.05

BMI: body mass index; CKM: cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HDL: high density lipoprotein cholesterol; LDL: low density lipoprotein cholesterol; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; TyG: triglyceride glucose; TyG-BMI: TyG multiplied BMI; TyG-WC: TyG multiplied WC; TyG-WHtR: TyG multiplied WHtR; TyG-CVAI: TyG multiplied CVAI; WC: waist circumference, WHtR: waist-to-height ratio; CVAI: Chinese visceral adiposity index.

2.2　胰岛素抵抗替代指标与心血管-肾脏-代谢综合征 0-3 期患者心血管疾病发生率的关系

如附图 1 所示，*Kaplan-Meier* 曲线显示各 IR 替代指标与 CVD 累积发生率呈正相关(均 $P<0.05$)。限制性立方样条分析(附图 2)，表明各指标与 CVD 发生率呈线性关联(非线性检验 P 值均 >0.05)，Spearman 等级相关进一步证实了这一线性关联，各指标与 CVD 发生率均呈线性正相关，差异具有统计学意义(均 $P<0.001$；表 2)。

附图
Appendix figure

2.3　胰岛素抵抗替代指标与 心血管-肾脏-代谢综合征 0-3 期患者心血管疾病发生率的Cox回归分析

在对年龄、性别、受教育程度、婚姻状况、吸烟、饮酒、高血压与糖尿病患病情况、低密度脂蛋白与

表 2　6 种 IR 替代指标与 CVD 发生率的 Spearman 相关分析

Table 2　Spearman correlation analysis of six IR surrogate indices and CVD incidence

Index	r_s	95% CI	*P*
TyG	0.054	0.030-0.077	<0.001
TyG_BMI	0.098	0.074-0.122	<0.001
TyG_WHtR	0.110	0.087-0.133	<0.001
TyG_WC	0.113	0.089-0.136	<0.001
TyG_CVAI	0.127	0.103-0.150	<0.001
CVAI	0.130	0.107-0.154	<0.001

Spearman rank correlation coefficients (r_s) with 95% confidence intervals. All six indices showed statistically significant positive correlations with incident cardiovascular disease (all $P<0.001$). Bold value indicates the strongest correlation.

eGFR进行调整后,进行多变量Cox比例风险分析。将各变量视为连续变量进行分析,结果如下,TyG(HR =1.07, 95%CI: 1.02-1.13)、TyG-BMI(HR =1.22, 95%CI: 1.15-1.28)、TyG-WHtR(HR =1.20, 95%CI: 1.13-1.27)、TyG-WC(HR =1.23, 95%CI: 1.17-1.30)、TyG-CVAI(HR =1.24, 95%CI: 1.17-1.30)、CVAI(HR =1.25, 95%CI: 1.19-1.32)与CVD的发生风险呈正相关($P<0.05$),将各变量视为分类变量进行分析,该分析进一步印证了连续变量模型的发现,与最低四分位(Q1)相比,最高四分位(Q4)发生CVD风险增加,且具有统计学意义(($P<0.05$;表3)。

表3 IR替代指标与CVD发病的关联性

Table 3 Associations of six IR resistance indices with CVD onset

	Crude		Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*
TyG (per-SD)	1.12 (1.07-1.18)	<0.001	1.11 (1.06-1.17)	<0.001	1.08 (1.03-1.14)	0.004	1.07 (1.02-1.13)	0.010
Q1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Q2	1.22 (1.05-1.43)	0.009	1.22 (1.04-1.42)	=0.012	1.17 (1.01-1.37)	=0.041	1.16 (0.99-1.35)	=0.059
Q3	1.37 (1.18-1.59)	<0.001	1.33 (1.14-1.54)	<0.001	1.24 (1.07-1.45)	=0.005	1.22 (1.05-1.42)	=0.011
Q4	1.33 (1.14-1.54)	<0.001	1.30 (1.12-1.51)	<0.001	1.20 (1.03-1.40)	=0.022	1.17 (1.00-1.37)	=0.044
P for trend		<0.001		<0.001		=0.024 6		=0.053 9
TyG-BMI (per-SD)	1.23 (1.17-1.29)	<0.001	1.25 (1.19-1.31)	<0.001	1.22 (1.16-1.28)	<0.001	1.22 (1.15-1.28)	<0.001
TyG-BMI -quartile								
Q1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Q2	1.25 (1.07-1.47)	=0.005	1.30 (1.11-1.53)	=0.001	1.29 (1.10-1.52)	=0.002	1.29 (1.09-1.51)	=0.002
Q3	1.35 (1.15-1.58)	<0.001	1.42 (1.21-1.66)	<0.001	1.38 (1.18-1.63)	<0.001	1.38 (1.17-1.62)	<0.001
Q4	1.83 (1.58-2.13)	<0.001	1.95 (1.67-2.27)	<0.001	1.82 (1.56-2.14)	<0.001	1.80 (1.53-2.11)	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
TyG-WHtR (per-SD)	1.26 (1.20-1.33)	<0.001	1.24(1.18-1.31)	<0.001	1.20 (1.14-1.27)	<0.001	1.20 (1.13-1.27)	<0.001
TyG-WHtR -quartile								

续表

	Crude		Model 1		Model 2		Model 3	
	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*	HR（95%CI）	*P*
Q1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Q2	1.30（1.11-1.52）	=0.001	1.30（1.11-1.53）	=0.001	1.29（1.10-1.52）	=0.002	1.28（1.09-1.51）	=0.003
Q3	1.47（1.26-1.72）	<0.001	1.45（1.24-1.70）	<0.001	1.39（1.18-1.63）	<0.001	1.37（1.17-1.61）	<0.001
Q4	1.89（1.62-2.19）	<0.001	1.81（1.55-2.12）	<0.001	1.66（1.41-1.95）	<0.001	1.63（1.38-1.92）	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
TyG-WC（per-SD）	1.27（1.21-1.34）	<0.001	1.27（1.21-1.33）	<0.001	1.24（1.18-1.31）	<0.001	1.23（1.17-1.30）	<0.001
TyG-WC-quartile								
Q1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Q2	1.27（1.08-1.49）	=0.004	1.29（1.09-1.51）	=0.002	1.28（1.08-1.50）	=0.003	1.27（1.08-1.49）	=0.004
Q3	1.47（1.26-1.73）	<0.001	1.47（1.25-1.72）	<0.001	1.41（1.20-1.65）	<0.001	1.40（1.19-1.65）	<0.001
Q4	1.99（1.71-2.31）	<0.001	1.99（1.71-2.31）	<0.001	1.85（1.58-2.16）	<0.001	1.83（1.56-2.14）	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
TyG-CVAI（per-SD）	1.30（1.24-1.37）	<0.001	1.27（1.21-1.34）	<0.001	1.24（1.18-1.31）	<0.001	1.24（1.17-1.30）	<0.001
TyG-CVAI-quartile								
Q1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Q2	1.37（1.16-1.61）	<0.001	1.32（1.12-1.56）	=0.001	1.32（1.11-1.56）	=0.001	1.31（1.11-1.55）	=0.002
Q3	1.73（1.48-2.03）	<0.001	1.65（1.40-1.93）	<0.001	1.58（1.34-1.86）	<0.001	1.57（1.33-1.85）	<0.001
Q4	2.13（1.82-2.48）	<0.001	1.97（1.69-2.31）	<0.001	1.85（1.57-2.18）	<0.001	1.83（1.55-2.15）	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
CVAI（per-SD）	1.32（1.25-1.38）	<0.001	1.29（1.22-1.35）	<0.001	1.26（1.19-1.33）	<0.001	1.25（1.19-1.32）	<0.001
CVAI-quar-tile								

续表

	Crude		Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*	HR (95%CI)	*P*
Q1	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Q2	1.42 (1.20-1.67)	0.013	1.37 (1.16-1.62)	0.169	1.37 (1.16-1.62)	0.099	1.37 (1.16-1.62)	0.141
Q3	1.78 (1.52-2.09)	<0.001	1.69 (1.43-1.98)	<0.001	1.63 (1.38-1.92)	<0.001	1.62 (1.37-1.91)	<0.001
Q4	2.17 (1.86-2.53)	<0.001	2.01 (1.72-2.36)	<0.001	1.89 (1.60-2.22)	<0.001	1.87 (1.58-2.20)	<0.001
P for trend		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

Model 1: adjusted for age and gender; Model 2: adjusted for age, gender, education levels, smoking and drinking status and history of hypertension and diabetes; Model 3: adjusted for factors in model 2 and eGFR and LDL. Predictive performance comparison.

2.4 胰岛素抵抗替代指标对新发心血管疾病的预测效能比较:受试者工作特征曲线分析

基于Model 3调整后,采用ROC曲线下面积来评估预测性能(图1)。经过Bonferroni校正后,两两比较结果显示(表4):单一TyG指数的预测性能(AUC=0.613,95% CI: 0.596-0.631)显著低于所有复合指标模型(校正后*P*值均<0.01)。然而,在5个复合指标模型(TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC、CVAI、TyG-CVAI)之间,AUC差异无统计学意义(校正后*P*值均>0.05)。其中,CVAI模型的AUC值最高(AUC=0.628,95% CI:0.611-0.646),且其与TyG模型的差异最大(AUC差值=0.014 9,校正后*P*=0.001 6)。NRI分析显示(表5),TyG-WC与CVAI的NRI相差无几。DCA结果也显示(图2),CVAI在多数阈值下表现最优。综合ROC、NRI和DCA结果,CVAI提示其综合预测效能最优。

2.5 心血管-肾脏-代谢综合征0-3期人群中胰岛素抵抗替代指标与心血管疾病发病率的亚组分析

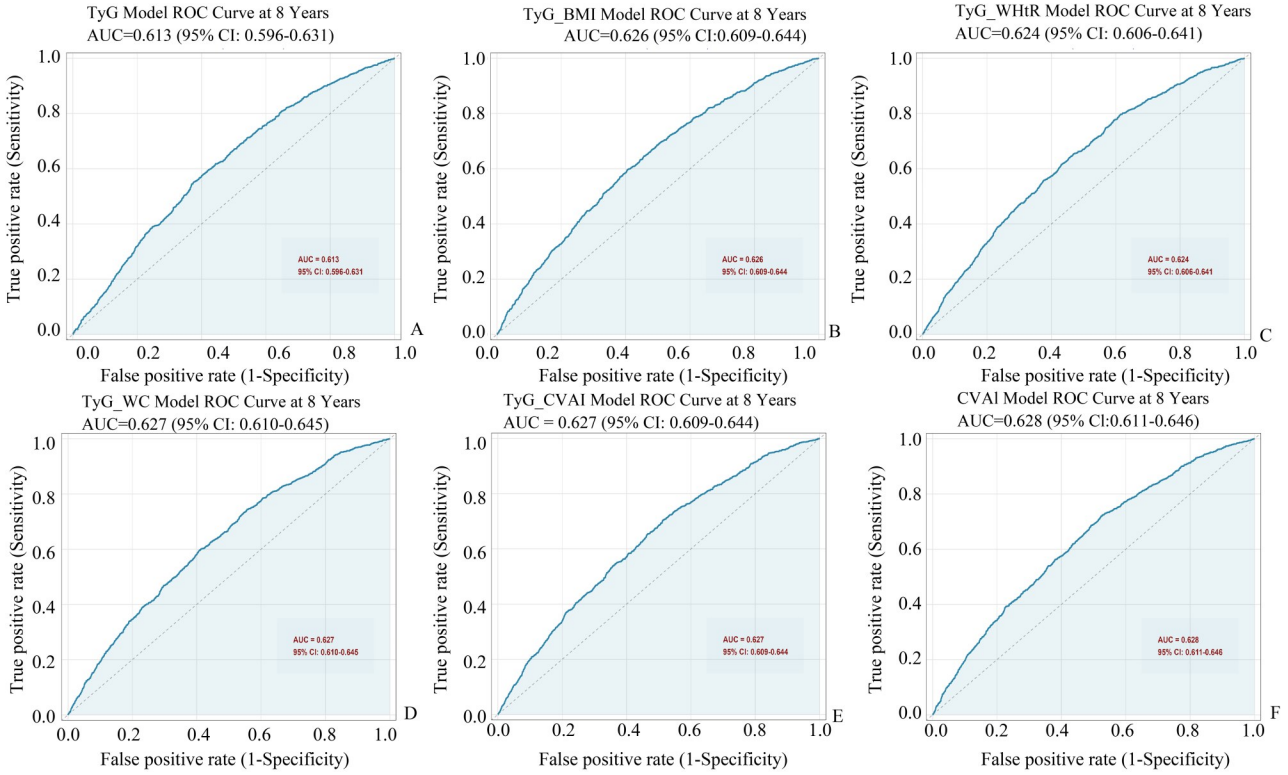
亚组分析(附图3),探讨在不同年龄、性别和CKM分期人群中6种IR替代指标与CVD发生率的关系。结果表明,在CKM综合征0-3期人群中,6种指标均与两性人群的CVD发病显著相关(*P*<0.05)。CKM 0期(健康人群):无指标显著(*P*>0.05);CKM 1-3期:TyG-BMI, Tyg-WC, TyG-WHtR, TyG-CVAI和CVAI均显著(*P*<0.05)。TyG的预测价值只在CKM1期(HR:1.29)和CKM3期(HR:1.11)的人群中显著(*P*<0.05)。此外6种IR替代指标与性别、年龄和CKM分期都没有交互作用,只TyG-CVAI和CVAI在年龄分组中具有交互作用。

2.6 限制性立方样条分析:胰岛素抵抗替代指标与心血管疾病发生率的关系

CKM综合征各分期人群中,IR替代指标与CVD发生率之间的RCS分析也如图所示(附图4)。在CKM 0期人群中,6种IR替代指标与CVD发生率的关系差异无统计学意义(*P*>0.05)。在CKM综合征1期人群中,TyG-BMI、TyG-WHtR、TyG-WC、TyG-CVAI和CVAI都呈线性关系(*P*<0.05)。TyG指标仅与CKM 3期CVD发生率有关系,且呈线性关系(*P*=0.017,非线性*P*=0.163)。剩下的五种IR替代指标均与CKM 1-3期呈线性关系(*P*<0.001,非线性*P*>0.05)。

3 讨 论

本研究利用CHARLS数据库,首次在CKM 0-3期人群中系统的验证了这6种IR替代指标(TyG,TyG-BMI,TyG-WC,TyG-WHtR,TyG-CVAI,CVAI)与CVD发生风险的关联。结果显示,6种IR替代指标均与CVD发生风险呈现线性正相关,即CVD发生风险随各指标水平升高而增加,并且其他IR替代指标的预测能力普遍优于基础的TyG指数,综合ROC曲线、净重新分类改善指数和决策曲线分析结果,CVAI的综合预测效能最优,并且其跨分期稳定



A: ROC plot of TyG; B: ROC plot of TyG-BMI; C: ROC plot of TyG-WHtR; D: ROC plot of TyG-WC; E: ROC plot of TyG-CVAI; F: ROC plot of CVAI.

图1　IR替代指标预测CVD发生率的ROC曲线分析

Fig. 1　ROC curve analysis of IR surrogate indices for predicting CVD incidence

表4　模型间ROC曲线下面积(AUC)的比较(DeLong检验)

Table 4　Pairwise comparison of AUC values among models using the DeLong test

Comparison (A *vs.* B)	AUCA	AUCB	AUC difference(B-A)	*P* value	*P* value adjusted
TyG *vs.*TyG-WC	0.613 3	0.627 3	0.014 0	< 0.000 1	0.000 7
TyG *vs.* TyG-CVAI	0.613 3	0.626 8	0.013 5	< 0.000 1	0.001 2
TyG *vs.* TyG-BMI	0.613 3	0.626 4	0.013 1	< 0.000 1	0.001 5
TyG *vs.* CVAI	0.613 3	0.628 2	0.014 9	< 0.000 1	0.001 6
TyG *vs.* TyG-WHtR	0.613 3	0.623 8	0.010 5	0.000 5	0.006 9
TyG-WHtR*vs.* TyG-WC	0.623 8	0.627 3	0.003 5	0.001 2	0.017 5
TyG-WHtR *vs.* CVAI	0.623 8	0.628 2	0.004 4	0.009 8	0.146 8
TyG-WHtR*vs.*TyG-CVAI	0.623 8	0.626 8	0.003 0	0.021 0	0.314 6
TyG-CVAI *vs.* CVAI	0.626 8	0.628 2	0.001 4	0.043 8	0.656 3
TyG-BMI *vs.* CVAI	0.626 4	0.628 2	0.001 8	0.197 7	1.000 0
TyG-BMI*vs.*TyG-WHtR	0.626 4	0.623 8	-0.002 6	0.199 8	1.000 0
TyG-WC *vs.* CVAI	0.627 3	0.628 2	0.000 9	0.416 7	1.000 0
TyG-BMI*vs.* TyG-CVAI	0.626 4	0.626 8	0.000 4	0.432 7	1.000 0
TyG-BMI *vs.* TyG-WC	0.626 4	0.627 3	0.000 9	0.459 7	1.000 0
TyG-WC *vs.* TyG-CVAI	0.627 3	0.626 8	-0.000 5	0.991 5	1.000 0

The AUC difference was calculated as AUC of Model B minus AUC of Model A. The raw *P* values were adjusted for multiple comparisons using the Bonferroni correction, with the adjusted significance level set at 0.05/15 ≈ 0.003 3.

表5 6种IR替代指标的净重新分类改善指数

Table 5 Net Reclassification Improvement of Six IR Surrogate Indices

Index	NRI (95% CI)	NRI events (95% CI)	NRI non-events (95% CI)
TyG-BMI	0.047 7 (0.020 8-0.073 3)	0.020 9 (-0.003 6-0.045 1)	0.026 8 (0.017 0-0.036 3)
TyG-WHtR	0.041 7 (0.018 4-0.067 4)	0.023 7 (0.002 3-0.047 5)	0.018 0 (0.008 6-0.027 1)
TyG-WC	0.073 6 (0.044 5-0.099 6)	0.039 1 (0.013 6-0.064 2)	0.034 5 (0.024 2-0.044 3)
TyG-CVAI	0.060 2 (0.032 4-0.085 6)	0.032 8 (0.006 3-0.057 4)	0.027 5 (0.017 8-0.037 8)
CVAI	0.071 5 (0.043 3-0.099 5)	0.042 8 (0.016 6-0.070 0)	0.028 7 (0.017 3-0.040 7)

NRI, net reclassification improvement; CI, confidence interval. NRI values represent the improvement in reclassification compared to the baseline model containing only TyG. Confidence intervals were estimated using 500 bootstrap resamples.

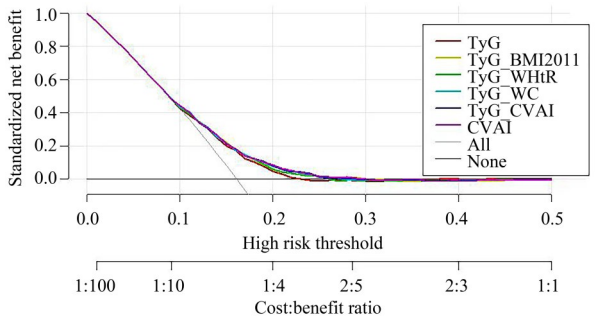


图2 6种IR替代指标预测心血管疾病风险的决策曲线分析

Fig. 2 Decision curve analysis of six IR surrogate indices for CVD risk prediction

性优于其他指标。

IR是CKM进展为CVD的关键病理生理机制之一,通过促进高血糖、诱发炎症反应、导致脂质代谢紊乱和血管损伤等多重途径加速动脉粥样硬化进程,从而增加CVD的发生风险[18-20]。先前的研究已经证明,本研究中纳入的IR替代指标与CVD的发生存在关联。其中中国学者利用CHARLS数据库对本研究中的部分IR替代指标进行了分析,结果显示,TyG、TyG-BMI、TyG-WC和TyG-WHtR与CKM人群中CVD发病率有显著关系[21]。这与本研究结果一致,本研究在此基础上增加了CVAI、TyG-CVAI指标,结果表明这6种IR替代指标与CKM 0-3期人群的CVD发病率均呈线性正相关。有研究证明,IR替代指标作为连续变量,分析了CKM中与CVD发病率的关系。随着标准差的增加,复合TyG指数的CVD风险均高于TyG单一指数(11%,$P<0.001$),而TyG-WC指数对心血管风险的提升最大(23%,$P<0.001$)[22]。本研究多变量Cox回归分析也证明了这一点,但是本研究纳入了更多的IR替代指标,在本研究中CVAI对于CVD的发生风险提升最大(25%,$P<0.001$)。

本研究从区分能力、增量预测价值和临床效用3个维度,系统比较了6种IR替代指标对CKM 0-3期人群CVD风险的预测效能。综合ROC、NRI和DCA结果,CVAI在区分能力(AUC=0.628)、事件组重新分类和临床净获益方面表现最为均衡,提示其不仅具有良好的统计学性能,更具有实际的临床推广应用价值。TyG-WC虽然在总体NRI上略占优势(0.073 6),但在临床效用层面不及CVAI稳定。即CVAI对CVD的发生辨别力相对较强。这与上海交通大学一项研究一致,结果显示与其他IR替代指标相比,CVAI是心血管代谢多重发病最准确的预测因子[23]。与其他IR替代指标相比CVAI更强调腹部肥胖和内脏脂肪,并且也已证明其与CVD风险的相关性较高。与传统的内脏脂肪评估方法相比,CVAI考虑了中国人群的体型特征和代谢特征,综合考虑了年龄、性别、BMI、腰围、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇等多个因素,它可以更准确地反映亚洲人群的内脏脂肪分布特征[24]。但是预测性能在0.6左右较低,造成这一结果的原因可能是本研究的CVD发病率较少,还有就是对于CVD发病原因中,年龄本身成为CVD的主要危险因素,可能会削弱其他危险因素的预测价值。

亚组分析发现,年龄会修饰CVAI与CVD风险之间的关联。CVAI升高对心血管风险的影响在65岁以下人群中更为显著,这与既往研究结果一致。然而,在老年人群中,年龄本身成为CVD的主要危险因素,可能会削弱其他危险因素的预测价值[25]。从临床预防的角度来看,这一发现强调了早期识别和干预中年人群代谢异常的重要性。

分组RCS分析结果显示，6种指标均与两性人群的CVD发病显著相关，这与一项针对11 937名受试者的国家健康与营养检查调查（national health and nutrition examination survey，NHANES）的横断面研究一致[19]。同样亚组分析揭示了TyG-BMI，Tyg-WC ，TyG-WHtR，TyG-CVAI和CVAI在CKM 1-3期人群中表现出更强的CVD风险预测能力，而且这五种IR替代指标均与CKM1-3阶段呈线性关系。CKM 1-3期患者已经有代谢危险因素或亚临床CVD。它们的病理生理状态更接近CVD发生的临界点，这使得肥胖和血脂相关指标的预测价值更加显著[1]。TyG和CVD发病率之间的关系仅在CKM 3期显著。相比之下，CKM 0期患者没有任何指标显著可能是由于这个阶段没有明显的心血管或代谢危险因素。此外，本研究证实：CVAI是CKM中晚期（2-3期）最优预测指标，其跨分期稳定性优于其他IR替代指数。

本研究研究是一项为期长达9年的全国性队列研究，重点关注CKM 0-3期的特定人群，而之前的研究主要针对一般人群；其次，虽然李伟鹏等[26]之前的研究只关注TyG-BMI，但本研究首次将这6种指标在CKM框架下进行直接比较，发现CVAI和TyG联合CVAI、WC的预测性能都优于TyG-BMI；最后，我们将所有指标作为分类变量和连续变量进行分析，能够识别不同水平的指数与CVD风险之间的关联，并与临床应用保持一致。但是，本研究也具有一定的局限。这是一项仅针对45岁及以上中国成年人的单中心研究，将结果外推到其他人群或其他国家可能有限。并且由于CHALS是一个使用问卷收集健康状况信息的数据库，心血管疾病发病率是自我报告的，这可能会影响报告信息的准确性。

我们的核心发现为基层实践提供了直接依据。在6种IR替代指标中，尤其是CVAI展现出显著优于单一TyG指数的预测价值。CVAI等复合指标通过整合年龄因素，更适合老年人群的生理特点，这为基层开展老年健康管理提供了更具针对性的工具。在应对人口老龄化带来的慢性病管理挑战中，基层医疗需要简单、有效、经济的筛查工具。CVAI等IR替代指标仅需基层常规检测项目，建议将这类指标纳入基层老年人健康管理和慢性病筛查体系，为实现心血管疾病的早期防控提供实用支持。

本研究表明，这6种IR替代指数是预测CKM 0-3期人群CVD发病的有效工具。在本研究的6种IR替代指标中，CVAI对CKM 1-3期成人未来的心血管风险具有较强的预测价值。本研究证明了该指标是一种有效、经济的风险评估工具，有助于基层医生对CKM患者进行精准风险分层和早期干预。并且该指标所需参数均为基层常规体检项目，建议将这类指标纳入基层老年人健康管理和慢性病筛查体系，为实现心血管疾病的早期防控提供实用支持。

参考文献

[1] Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. 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[J]. Circulation, 2023, 148(20): 1636-1664.

[2] Xie Z, Yu C, Cui Q, et al. Global burden of the key components of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome[J]. J Am Soc Nephrol, 2025, 36(8): 1572-1584.

[3] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021.

[4] Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications[J]. Am J Nephrol, 2006, 26(3): 232-244.

[5] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus[J]. Circulation, 2005, 112(17): 2735-2752.

[6] Minh HV, Tien HA, Sinh CT, et al. Assessment of preferred methods to measure insulin resistance in Asian patients with hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(3): 529-537.

[7] Liu X, Tan Z, Huang Y, et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21: 124.

[8] 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.

[9] Er LK, Wu S, Chou HH, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149731.

[10] Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H2) as a measure of fatness[J]. Int J Obes, 1985, 9(2): 147-153.

[11] Zhang Z, Tan L. Association of insulin resistance-related indicators with cardiovascular disease in chinese people with different glycemic states[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2025, 16: 1515559.

[12] Chen C, Xu Y, Sun K, et al. Associations between abdominal obesity indices and hypertension in type 2 diabetes mellitus: chinese visceral adiposity index[J]. J Endocrinol Invest, 2024, 47(3): 669-679.

[13] Cui C, Liu L, Zhang T, et al. Triglyceride-glucose index, renal function and cardiovascular disease: a national cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22: 325.

[14] Tan L, Liu Y, Liu J, et al. Association between insulin resistance and uncontrolled hypertension and arterial stiffness among US adults: a population-based study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22: 311.

[15] Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus-definition, klassifikation, diagnose, screening und prävention (update 2023)[J]. Wien Klin Wochenschr, 2023, 135(Suppl 1): 7-17.

[16] Chen H, Mui AC. Factorial validity of the center for epidemiologic studies depression scale short form in older population in China[J]. Int Psychogeriatr, 2014, 26(1): 49-57.

[17] Zhou L, Ma X, Wang W. Relationship between cognitive performance and depressive symptoms in chinese older adults: the China health and retirement longitudinal study (CHARLS)[J]. J Affect Disord, 2021, 281: 454-458.

[18] Che B, Zhong C, Zhang R, 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]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22: 34.

[19] Dang K, Wang X, Hu J, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003-2018 [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23: 8.

[20] 赵亚杰, 王乐乐, 李佳蔚, 等. 心肾代谢综合征0-3期人群胰岛素抵抗替代指标与新发心血管疾病的关联:一项前瞻性队列研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(2): 495-505.
Zhao YJ, Wang LL, Li JW, et al. Association between surrogate markers of insulin resistance and incident cardiovascular disease in a population with stages 0-3 cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a prospective cohort study[J]. J Sichuan Univ (Med Sci), 2025, 56(2): 495-505.

[21] Chen S, Wu S, Yang Y, et al. Association of triglyceride-glucose index and its related parameters with atherosclerotic cardiovascular disease: evidence from a 15-year follow-up of the kailuan cohort[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23: 170.

[22] Hong J, Zhang R, Tang H, et al. Comparison of triglyceride glucose index and modified triglyceride glucose indices in predicting cardiovascular diseases incidence among populations with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome stages 0-3: a nationwide prospective cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2025, 24(1): 98.

[23] Xiao D, Sun H, Chen L, et al. Assessment of six surrogate insulin resistance indexes for predicting cardiometabolic multimorbidity incidence in chinese middle-aged and older populations: insights from the China health and retirement longitudinal study[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(1): e3764.

[24] Wu J, Gong L, Li Q, et al. A novel visceral adiposity index for prediction of type 2 diabetes and pre-diabetes in chinese adults: a 5-year prospective study[J]. Sci Rep, 2017, 7: 13784.

[25] North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2012, 110(8): 1097-1108.

[26] Li W, Shen C, Kong W, et al. Association between the triglyceride glucose-body mass index and future cardiovascular disease risk in a population with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome stage 0-3: a nationwide prospective cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23: 292.

(编辑 孙慧兰)