



体重调整腰围指数对心血管疾病和全因死亡风险的影响

江靖源, 张靖笛, 李刘欣, 刘义民, 张晓雪, 霍桢玉, 刘甜甜, 李 博, 吴寿岭, 黄 喆

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0197>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

豆类摄入量与主要心血管事件和全因死亡的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(5): 424-433 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0209>

心血管代谢危险因素与心血管疾病发病和死亡的关联及归因负担

中华高血压杂志. 2025, 33(3): 252-257 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025.03.010>

性别和年龄对心血管健康评分与心血管疾病关联的影响：一项前瞻性队列研究

中华高血压杂志. 2025, 33(7): 625-635 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0384>

心脏代谢指数累积暴露对心血管疾病发病风险的影响

中华高血压杂志. 2025, 33(11): 1021-1032 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0072>

代谢综合征患者的臂间收缩压差与全因死亡的关系

中华高血压杂志. 2025, 33(8): 729-736 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0047>

白细胞介素-1 β 对急性心肌梗死患者全因死亡事件的预测价值

中华高血压杂志. 2025, 33(11): 1064-1072 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0156>



关注微信公众号，获得更多资讯信息

体重调整腰围指数对心血管疾病和全因死亡风险的影响

江靖源¹, 张靖笛^{1,2}, 李刘欣^{3,4}, 刘义民⁵, 张晓雪^{1,6}, 霍桢玉^{1,2}, 刘甜甜^{1,6}, 李博^{1,6}, 吴寿岭⁶, 黄喆⁶

1. 华北理工大学研究生院, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学公共卫生学院; 3. 中国医科大学附属盛京医院临床流行病学学科; 4. 辽宁省重大慢性病精准医学研究重点实验室; 5. 华北理工大学附属医院; 6. 开滦总医院心内科

摘要: 目的 本研究旨在综合美国国家健康与营养调查(NHANES)横断面研究、开滦前瞻性队列研究, 系统探讨体重调整腰围指数(WWI)与心血管疾病(CVD)及全因死亡的关联, 并运用孟德尔随机化(MR)分析探究构成WWI的两个组分(体重与腰围)与CVD及死亡的因果关系, 为WWI作为复合指标的合理性提供遗传学层面的支持。**方法** WWI的计算公式为腰围(cm)/ $\sqrt{\text{体重(kg)}}$ 。NHANES横断面研究采用多因素logistic回归模型探讨WWI与CVD的关联。在基于开滦人群的队列研究中, 将WWI四分位分组, 采用Cox比例风险模型探讨WWI与CVD(包括其亚型)及全因死亡的关联, 并按年龄、性别、教育水平、收入水平、高血压、糖尿病、吸烟和饮酒习惯进行分层分析。此外, 采用单变量和多变量MR, 主要运用逆方差加权(IVW)方法进一步探讨体重、腰围与CVD之间的因果关系。**结果** NHANES横断面分析显示, WWI与CVD患病风险呈正向关联(趋势 $P<0.001$)。队列研究显示, 随着WWI水平升高, CVD和全因死亡风险增高, 校正所有协变量后, 以第1四分位数分组为参照, 最高四分位数分组CVD的HR为1.35(95%CI: 1.28~1.44)。亚组分析显示, 在较年轻、受过高等教育和患有糖尿病的人群中, WWI与CVD风险的相关性更大。单变量MR分析显示体重与心房颤动、脑梗死、脑卒中、心肌梗死、心力衰竭存在因果关联, 腰围与心房颤动、脑出血、脑梗死、脑卒中、心力衰竭存在因果关联; 但在多变量MR分析中, 排除腰围影响后, 体重与脑梗死、心肌梗死的因果关联消失; 排除体重影响后, 腰围与脑出血、脑梗死的因果关联消失。**结论** WWI与CVD及全因死亡风险呈正向关联。MR分析提示体重和腰围与CVD及死亡存在因果关联且非彼此独立, 这为WWI作为复合指标的合理性提供了遗传学层面的支持。

关键词: 体重调整腰围指数; 心血管疾病; 全因死亡; 横断面研究; 前瞻性队列研究; 孟德尔随机化分析

Association of weight-adjusted waist circumference index with cardiovascular disease and all-cause mortality

JIANG Jingyuan¹, ZHANG Jingdi^{1,2}, LI Liuxin^{3,4}, LIU Yimin⁵, ZHANG Xiaoxue^{1,6}, HUO Zhenyu^{1,2},
LIU Tiantian^{1,6}, LI Bo^{1,6}, WU Shouling⁶, HUANG Zhe⁶

1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. School of Public Health, North China University of Science and Technology; 3. Department of Clinical Epidemiology, Shengjing Hospital of China Medical University; 4. Liaoning Key Laboratory of Precision Medicine Research for Major Chronic Diseases; 5. Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology; 6. Department of Cardiology, Kailuan General Hospital

Abstract: Objective To integrate the cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and the prospective Kailuan cohort study to systematically investigate the association of weight-adjusted waist circumference index (WWI) with cardiovascular disease (CVD) and all-cause mortality. Furthermore, Mendelian randomization (MR) analysis was employed to explore the causal relationships between the two components of WWI (body weight and waist circumference) and CVD as well as mortality, thereby providing genetic-level support for the rationality of WWI as a composite indicator. **Methods** WWI was calculated as waist circumference(cm)/ $\sqrt{\text{body weight (kg)}}$. In the NHANES cross-sectional study, multivariable logistic regression models were employed to examine the association between WWI and CVD. In the cohort study based on the Kailuan population, participants were categorized into quartiles based on WWI. Cox proportional hazards models were used to assess the associations of WWI with CVD (including its subtypes) and all-cause mortality. Stratified analyses were conducted according to age, sex, education level, income level, hypertension,

diabetes, smoking, and drinking habits. Furthermore, univariable and multivariable Mendelian randomization (MR) analyses, primarily using the inverse-variance weighted (IVW) method, were performed to investigate the causal relationships between body weight as well as waist circumference and CVD. **Results** The NHANES cross-sectional analysis revealed a positive association between WWI and the prevalence risk of CVD (P for trend < 0.001). The cohort study demonstrated that with increasing levels of WWI, the risks of both CVD and all-cause mortality were higher. Using the first quartile as the reference, after correcting for all covariates, the hazard ratio (HR) for CVD in the highest quartile was 1.35 (95%CI: 1.28 to 1.44). Subgroup analyses indicated that the association between WWI and CVD risk was more pronounced among younger individuals, those with higher education, and those with diabetes. Univariable MR analyses showed causal associations of body weight with atrial fibrillation, cerebral infarction, stroke, myocardial infarction, and heart failure, as well as causal associations of waist circumference with atrial fibrillation, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, stroke, and heart failure. However, in multivariable MR analyses, after adjusting for the influence of waist circumference, the causal associations of body weight with cerebral infarction and myocardial infarction disappeared; conversely, after adjusting for the influence of body weight, the causal associations of waist circumference with cerebral hemorrhage and cerebral infarction disappeared. **Conclusions** In summary, WWI demonstrated a positive association with both CVD and all-cause mortality. MR analyses indicated that body weight and waist circumference have interdependent causal relationships with CVD and mortality. This provides genetic-level evidence supporting the validity of WWI as a composite anthropometric index.

Keywords: weight-adjusted waist circumference index; cardiovascular disease; all-cause mortality; cross-sectional study; prospective cohort study; Mendelian randomization analysis

随着社会进步与生活条件的改善,肥胖或超重已经成为一种流行病且已成为严重的公共卫生问题^[1-4]。与之相应,与肥胖超重密切相关的代谢性疾病、心血管系统疾病和恶性肿瘤的患病率及发病率也逐年增加^[5-6]。肥胖和超重与不良结局的关联机制复杂,其中与肥胖、超重有关的遗传因素在增加肥胖风险的同时也可直接增加代谢性疾病、心血管系统疾病及恶性肿瘤的风险^[6-7]。

以往通过孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法研究发现,以体重指数(body mass index, BMI)为指标的肥胖、超重与心血管不良结局存在因果关联^[8-9]。然而,BMI作为一个整体体重的衡量标准,无法区分脂肪和肌肉质量^[10-12],因此可能无法准确反映不良的代谢特征。在此背景下,Park等^[13]提出了一种新的人体测量指数,称为体重调整腰围指数(weight-adjusted waist circumference index, WWI)。WWI可以结合腰围的优势,使其能够同时评估脂肪质量和肌肉质量^[14],进而考虑与体重无关的中心性肥胖问题,而这种肥胖类型与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)风险有着密切的联系^[15]。已有研究表明,与BMI相比,WWI在预测全因死亡风险方面更为准确^[16-17],但在预测CVD及其亚型的风险上其价值仍存在争议。

本研究基于美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的横断面研究数据,初步探讨WWI与CVD的关联;进而,基于开滦前瞻性队列研究,验证WWI与CVD及全因死亡的关联;最后,运用MR分析探究构成WWI的两个组分(体重与腰围)与CVD及死亡的因果关系,为WWI作为复合指标的合理性提供遗传学层面的支持。

1 对象与方法

1.1 横断面研究的设计和群体 横断面研究基于NHANES人群,NHANES是一项旨在评估美国成人和儿童健康和营养状况的研究项目。该调查每年调查约5 000人的全国代表性样本,这些人分布在全国各地的县,每年都会访问其中15个县。本文使用的所有数据均在公共领域提供,所有数据均来自已获得伦理审查委员会批准的研究。纳入排除标准和协变量的纳入与队列研究尽可能地相同,但其数据调查与收集方式与开滦队列略有不同,这些变量的详细测量过程可在<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>上公开获得。横断面研究自1999至2018年,纳入共计10次全国纵向研究。

纳入标准:(1)参加1999—2018年NHANES调查的受试者;(2)同意参加NHANES研究方案并签署知情同意书者。

排除标准:(1)排除CVD相关问卷资料缺失者;(2)排除体重和腰围资料缺失者。

参加1999—2018年NHANES调查并签署知情同意书的受试者101 316人,排除CVD相关问卷资料缺失者4 505人,排除体重和腰围资料缺失者12 273人,横断面研究最终纳入84 538人。

1.2 前瞻性队列研究的设计和群体 开滦研究是一项以唐山市开滦社区人群为对象的前瞻性队列研究,旨在调查疾病的危险因素并进行干预。自2006年起,由开滦总医院及其下属11家医院为开滦集团在职和退休职工进行每两年一次的健康体检,体检内容包括

甘油三酯等生化指标,并每年对CVD及死亡等事件进行随访。本研究将2006年度参加开滦健康体检且完成体重和腰围测量的人群作为队列观察对象。本研究招募期开始于2006年1月1日,结束于2021年12月31日,所有参与者均签署了书面的知情同意书。本研究遵守赫尔辛基宣言原则,并通过开滦医疗集团伦理委员会审核批准(批准文号:2006医伦字5号)。

纳入标准:(1)参加2006年开滦健康体检者;(2)同意参加本研究并签署知情同意书者。

排除标准:(1)排除2006年存在CVD病史者;(2)排除2006年体重和腰围数据缺失者。

2006年共计101 510名参与者首次参加开滦健康体检并签署了知情同意书,排除既往有CVD病史者3 903人,排除体重和/或腰围缺失者2 108人,最终纳入研究的观察对象共计95 499人。

1.3 MR研究的设计和群体及数据来源 在这项MR研究中,由于缺乏已发布的直接针对WWI的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)数据,本研究依据WWI的构成公式,对构成WWI的两个组分(体重与腰围)分别进行MR分析。本MR研究中使用的所有数据均在公共领域提供,所有数据均来自已获得伦理审查委员会批准的研究,腰围、体重和脑梗死数据来自公开可用的英国生物样本库数据库,脑卒中、脑出血和心力衰竭数据来自公开可用的芬兰数据库,心房颤动数据则来自公开可用的芬兰数据库和欧洲生物信息研究所数据库,心肌梗死和死亡数据则来源于英国生物样本库数据库和芬兰数据库。各GWAS研究的样本量范围自175 633至480 299不等,所有研究的参与者均为欧洲人种,以降低因人种不同而导致的混杂偏倚。详细的GWAS数据集信息,包括具体表型、年份、样本量和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数量见网络版附加材料1。本研究所使用的GWAS数据集均可在<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>中找到。

1.4 一般资料的收集和WWI的定义 NHANES相关人体测量指标均经过精确测量所得。身高使用带有固定垂直背板和可调节头挡板的身高计测量,体重使用电子体重秤进行测量;身高精确到0.1 cm,体重精确到0.1 kg。腰围则通过可伸缩钢卷尺测量,具体操作时,将卷尺绕过腰部,定位在腋中线处肋骨最外侧边缘。整个测量过程,包括操作规程、设备及质量控制等,详情见<https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/manuals.aspx?BeginYear=2009>。队列研究流行病学调查内容见文献[18]。队列研究人体测量指标包括身高、体重和腰围。身高、体重采用经校正的RGZ-120型体质量秤测量,受检者脱鞋、脱帽、穿轻便单衣,身高精确到0.1 cm,体质量精确到0.1 kg。腰围测量时被测者站

立,双脚分开25~30 cm。测量位置在水平位髂前上棘和第12肋下缘连线的中点。将测量尺紧贴软组织,但不受压,测量值精确到0.1 cm。肥胖者选腰部最粗处水平绕一周测腰围。

WWI是根据公式 $\ln(WC)=\beta_0+\beta_1\ln(\text{体重})+\varepsilon$ 制定的,由于估算的 β_1 为0.494(接近0.5),WWI最终计算公式为腰围(cm)/ $\sqrt{\text{体重(kg)}}$ ^[13]。BMI=体重(kg)/身高²(m²)。

1.5 横断面研究中协变量评估及相关定义 人口统计学和生活方式数据(年龄、性别、受教育程度、种族/民族、家庭收入状况、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压)来自由训练有素的医务人员管理的家庭访谈问卷。人体测量指标和生化参数[舒张压、收缩压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]是通过移动检查中心(mobile examination center, MEC)的医学检查和随后的实验室评估获得的。受教育程度进一步分为9年级以下、9~11年级、高中毕业、大学肄业或专科学历以及大学毕业或以上。种族/族裔被归类为墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔非洲裔、非西班牙裔白人和其他种族(包括多种族)。吸烟状况由“一生中至少吸烟100支”确定,饮酒状况由“年饮酒量达到或超过12次”评价。高血压的定义满足以下任一条件:(1)自我报告正在服用降压药;(2)曾被医生诊断为高血压;(3)依据本研究测量数据,平均收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或平均舒张压 ≥ 90 mmHg。糖尿病的定义基于参与者自我报告的医生诊断。

1.6 队列研究中协变量评估及相关定义 血压测量采用标准水银血压计于体检当日07:00—09:00测量血压,受试者取坐位至少安静休息5 min,测量右上臂收缩压与舒张压,以柯氏音第1音为收缩压,柯氏音第5音为舒张压,重复3次取平均值作为记录值,每次测量间隔1~2 min。生化检测包括空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C等。以上所有生化变量均使用开滦总医院中心实验室的自动分析仪(日立747;日立,日本东京)进行测量。高血压定义为满足以下任一条件:(1)收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg;(2)有明确的高血压史;(3)目前正在服用降压药^[19]。糖尿病定义为满足以下任一条件:(1)空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;(2)有明确的糖尿病病史;(3)目前正在服用降糖药^[20]。吸烟的定义:近1年平均每天至少吸1支烟,或戒烟不足1年。饮酒的定义:近1年内每日饮酒至少1次,已戒酒者定义为不饮酒^[21]。

1.7 结局事件与随访 基于NHANES的横断面研究中,CVD的诊断是通过在一对一访谈中根据标准化的

疾病状况调查问卷所获得的患者自我报告的医生诊断结果来确定的。参与者被问到:“医生或其他健康专家是否曾告诉您您患有充血性心力衰竭/冠心病/心绞痛/心肌梗死/脑卒中?”如果一个人对上述任何问题回答“是”,则被视为患有 CVD。队列研究以 CVD 及全因死亡为结局事件, CVD 包括:脑卒中(脑出血、脑梗死)、心肌梗死、心力衰竭和心房颤动。全因死亡定义为随访期间发生的任何死亡,无论原因如何。每年的 CVD 事件信息从开滦社会保障信息系统获取,由经过培训的医务人员赴相应开滦集团所属医院及市医保定点医院核查并记录,所有诊断均由专业医师根据住院病历确认^[22]。采用国际疾病分类第 10 版(international classification of diseases, 10th revision, ICD-10)确定潜在 CVD 事件。每年通过开滦社会保障信息系统获取死亡资料。以 2006 年参加体检的时间作为随访起始时间,发生 CVD 事件则随访截止,若多次发生 CVD,则以首次发生 CVD 的时间为截止时间。若未发生 CVD 却发生了死亡,则以发生死亡的时间为截止时间。若未发生 CVD 和死亡,则随访截止到 2021 年 12 月 31 日。

1.8 统计学方法 按照 WWI 四分位将队列观察对象分组。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布的计量资料采用中位数(P_{25} , P_{75})表示,多组间比较采用非参数秩和检验(Kruskal-Wallis)。计数资料用例(%)表示,多组间比较采用 χ^2 检验。组间两两比较均采用 Bonferroni 法。所有统计分析由 SAS9.4 和 R4.2.3 软件进行,以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

基于 NHANES 的横断面研究在按美国州人口数对数据加权后采用多因素 logistic 回归模型探讨 WWI 与 CVD 的关联, NHANES 数据加权与分析的详细指南可在美国国家卫生统计中心(National Center for Health Statistics, NCHS)官网查阅,具体链接为: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/tutorials/weighting.aspx>。结果以比值比(odds ratio, OR)和 95%CI 表示。模型 1 校正了年龄、性别和种族;模型 2 在模型 1 的基础上校正了受教育程度(分类变量)、吸烟(分类变量)、饮酒(分类变量)和家庭收入状况(分类变量)。模型 3 在模型 2 的基础上校正了糖尿病(分类变量)、高血压(分类变量)、甘油三酯(连续变量)、总胆固醇(连续变量)、HDL-C(连续变量)和 LDL-C(连续变量)。由于 NHANES 明确的特定 CVD 事件较少,故并未对特定的 CVD 事件展开研究。

队列研究采用 Cox 比例风险模型探讨 WWI 与 CVD 的关联,结果以风险比(hazard ratio, HR)和 95%CI

表示。模型 1 校正了年龄和性别;模型 2 在模型 1 的基础上校正了受教育程度(分类变量)、吸烟(分类变量)、饮酒(分类变量)、家庭收入状况(分类变量)。模型 3 在模型 2 的基础上校正了糖尿病(分类变量)、高血压(分类变量)、甘油三酯(连续变量)、总胆固醇(连续变量)、HDL-C(连续变量)和 LDL-C(连续变量)。鉴于不同 CVD 亚型可能存在异质性,分别探讨了 WWI 与特定的 CVD 事件的关联。在 CVD 的分层分析中,按年龄(<60 岁、 ≥ 60 岁)、性别(男性、女性)、教育水平(初中及以下、高中及以上)、月收入水平(≤ 800 元、 > 800 元)、糖尿病(有、无)、高血压(有、无)、吸烟(有、无)和饮酒(有、无)分层重复上述 Cox 模型。分别排除基线服降压药、降糖药、降脂药人群和随访 2 年内发生终点事件的人群后,再次运用 Cox 比例风险回归模型分析 WWI 和 CVD 及全因死亡之间的关联。

本研究以 SNP 作为 MR 分析的核心工具变量(instrumental variables, IVs)。MR 分析中包含的 SNP 是根据以下标准选择的:为了筛选高度相关的 SNP,所有选定的工具变量都达到了全基因组统计学意义(设置了 $P < 5 \times 10^{-8}$ 和 $P < 10^{-8}$ 两种分析阈值);为避免连锁不平衡的影响,使用 R 软件去除了不符合相关标准($r^2 = 0.001$; 10 000 kb 距离)的 SNP;对于所有选定的 SNP, F 值(代表工具变量和暴露之间关系强度的标准)均 > 10 ^[23]。本研究所有 MR 分析中使用的全部工具变量(即入选 SNP)信息见网络版附加材料 1。

采用单变量 MR(univariate Mendelian randomization, UVMR)分析和多变量 MR(multivariate Mendelian randomization, MVMR)分析来推断体重和腰围与 CVD 亚型和死亡之间的因果关系。UVMR 使用逆方差加权法(inverse variance weighting method, IVW)作为主要方法来估计总体效应量。简言之,在 IVW 中通过沃尔德比率法(Wald ratio method),根据每个变异对暴露因素的影响程度,加权计算其对所研究疾病风险的影响^[24]。先前的研究表明,体重和腰围会相互影响^[25]。为排除这些因素的潜在影响,探讨体重和腰围与 CVD 亚型和死亡之间的独立因果关系,使用 IVW 方法进一步进行 MVMR 分析。最后,分别对体重和腰围与不同来源的同一类型的 CVD 亚型和死亡结局的结果($P < 5 \times 10^{-8}$ 和 $P < 10^{-8}$ 两个阈值)整合,并进行荟萃分析,以荟萃分析结果作为这项 MR 研究的主要结论。

上述 UVMR 和 MVMR 分析采用包括 MR-Egger^[26]和加权中位数^[27]在内的补充方法来验证结果的稳健性。MR-Egger 回归是对 SNP-结局关联与 SNP-暴露关联进行加权线性回归,而加权中位数法的估计量如其名所示,是一个按各 MR 估计值精度比例加权的个体估计值中位数。为评估假设的有效性,进行了多项敏

感性分析和统计检验。采用 Cochran's Q 检验评估 SNPs 的异质性,当 $P>0.05$ 时表明不存在异质性。若 SNP 间存在显著异质性则采用随机效应模型,反之则选用固定效应模型。通过 MR-Egger 截距识别异常值及水平多效性效应,其中 MR-Egger 截距代表平均多效性效应(截距 $P<0.05$),其斜率可产生稳健的多效性 MR 估计值。研究还进行了 Steiger 检验,以验证暴露因素是否在因果路径上位于结果变量的上游。若工具变量的 Steiger P 值 <0.05 ,则认为暴露因素在因果路径上位于结果变量的上游,支持因果关系的假设。

2 结果

2.1 基于 NHANES 对美国人群的横断面研究

2.1.1 横断面研究对象的一般资料 横断面研究最终纳入 84 538 人,按美国的州人口进行加权后,可代表 276 017 688 名美国人。观察对象的基线年龄为 (37.5 ± 19.2) 岁。将研究对象按 WWI 的四分位数分为四组,

从第一四分位组到第四四分位组的阈值范围分别为 $5.65 \sim <10.31 \text{ cm}/\sqrt{\text{kg}}$ 、 $10.31 \sim <10.99 \text{ cm}/\sqrt{\text{kg}}$ 、 $10.99 \sim <11.70 \text{ cm}/\sqrt{\text{kg}}$ 、 $11.70 \sim 16.05 \text{ cm}/\sqrt{\text{kg}}$ 。随着 WWI 的百分位增高,观察到以下趋势:随着四分位分组的上升,女性的比例增加,低学历和低收入人群的比例上升,糖尿病患病率增加,吸烟者和不饮酒者的比例上升,均具有统计学意义(表 1)。

2.1.2 横断面研究中 WWI 与 CVD 事件的关联 以是否发生 CVD 为因变量,校正基线年龄、性别、种族、教育水平、饮酒、吸烟、糖尿病、高血压、家庭收入、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 之后(模型 3),进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,WWI 与 CVD 风险之间的正向关联有统计学意义。与最低四分位数相比,WWI 位于第 2、第 3 和第 4 四分位数的个体,有 CVD 的 $OR(95\%CI)$ 分别为 $1.26(0.69 \sim 2.31)$ 、 $1.74(1.26 \sim 2.14)$ 和 $2.27(1.23 \sim 4.19)$ 。WWI 每增加 1 个标准差,CVD 风险增加 33%($P_{趋势} < 0.001$),见表 2。

表 1 NHANE 横断面研究 WWI 四分位分组人群基线特征

Table 1 Baseline characteristics of populations stratified by WWI quartiles in the NHANE cross-sectional study

组别 Group	未加权例数 Unweighted number	加权例数 Weighted number	CVD [$n(\%)$]	年龄(岁) Age (years)	男性[$n(\%)$] Male
第1四分位 Q1	21 134	71 961 941	892 643 (1.24)	29.4 ± 14.2	40 405 669 (56.15)
第2四分位 Q2	21 131	78 595 715	3 382 283 (4.30) ^a	38.3 ± 19.3^a	40 529 636 (51.57) ^a
第3四分位 Q3	21 138	69 546 187	5 961 346 (8.57) ^{ab}	43.4 ± 21.2^{ab}	32 997 208 (47.45) ^{ab}
第4四分位 Q4	21 135	55 913 843	6 574 524 (11.76) ^{abc}	39.2 ± 19.2^{abc}	21 405 746 (38.28) ^{abc}
总人群 Total	84 538	276 017 688	16 810 797 (6.09)	37.5 ± 19.2	135 338 261 (49.03)
$F/\chi^2/H$ 值			2251.72	2 040.48	1 467.65
P 值			<0.001	<0.001	<0.001

组别 Group	种族 [$n(\%)$] Race				
	墨西哥裔美国人 Mexican American	其他西班牙裔 Other Hispanics	非西班牙裔白人 Non-Hispanic whites	非西班牙裔非洲裔 Non-Hispanic blacks	其他种族 Other ethnic groups
第1四分位 Q1	4 238 953 (5.89)	3 702 376 (5.15)	46 765 577 (64.99)	11 975 409 (16.64)	5 279 625 (7.34)
第2四分位 Q2	7 367 297 (9.37) ^a	4 704 039 (5.98) ^a	51 983 036 (66.14) ^a	8 541 045 (10.87) ^a	6 000 296 (7.63) ^a
第3四分位 Q3	7 773 034 (11.18) ^{ab}	4 523 367 (6.50) ^{ab}	44 948 663 (64.63) ^{ab}	7 212 854 (10.37) ^{ab}	5 088 268 (7.32) ^{ab}
第4四分位 Q4	7 270 599 (13.00) ^{abc}	3 705 169 (6.63) ^{abc}	36 090 810 (64.55) ^{abc}	5 156 909 (9.22) ^{abc}	3 690 354 (6.60) ^{abc}
总人群 Total	26 649 885 (9.66)	16 634 952 (6.03)	179 788 087 (65.14)	32 886 218 (11.92)	20 058 545 (7.27)
$F/\chi^2/H$ 值			1252.96		
P 值			<0.001		

组别 Group	高中及以上教育 [$n(\%)$] High school and above	饮酒[$n(\%)$] Drinking	吸烟[$n(\%)$] Smoking	甘油三酯(mmol/L) Triglyceride	总胆固醇(mmol/L) Total cholesterol
第1四分位 Q1	43 750 407 (88.56)	35 061 804 (81.17)	20 635 247 (40.66)	0.81 (0.60, 1.14)	4.21 ± 0.82
第2四分位 Q2	54 673 000 (85.38) ^a	42 468 319 (78.37) ^a	29 257 503 (45.32) ^a	1.08 (0.76, 1.60)	4.23 ± 0.79
第3四分位 Q3	44 976 825 (79.93) ^{ab}	34 423 581 (72.82) ^{ab}	27 684 575 (49.01) ^{ab}	1.30 (0.01, 1.91)	4.26 ± 0.80^{ab}
第4四分位 Q4	27 136 940 (75.02) ^{abc}	18 914 360 (64.45) ^{abc}	17 954 831 (49.47) ^{abc}	1.45 (0.99, 2.08) ^{abc}	4.22 ± 0.78^c
总人群 Total	170 537 174 (82.83)	130 868 065 (75.21)	95 532 156 (45.90)	1.08 (0.74, 1.65)	4.23 ± 0.80
$F/\chi^2/H$ 值	1550.89	1798.90	425.49	1.61	1.45
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.185	0.225

续表 1

Table 1 Continued

组别 Group	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	糖尿病[n(%)] Diabetes	高血压[n(%)] Hypertension	PIR ≥ 1 [n(%)]
第1四分位 Q1	2.65 ± 0.83	1.45 ± 0.40	872 180 (1.22)	14 497 851 (20.27)	47 541 499 (85.83)
第2四分位 Q2	3.00 ± 0.91 ^a	1.38 ± 0.41 ^a	2 951 797 (3.80) ^a	28 798 322 (37.42) ^a	47 434 832 (87.31) ^a
第3四分位 Q3	3.05 ± 0.95 ^{ab}	1.33 ± 0.40 ^{ab}	5 917 702 (8.70) ^{ab}	33 416 780 (52.03) ^{ab}	40 766 074 (85.70) ^{ab}
第4四分位 Q4	2.96 ± 0.94 ^{abc}	1.30 ± 0.37 ^{abc}	8 065 468 (14.74) ^{abc}	25 671 098 (64.29) ^{abc}	33 221 622 (81.86) ^{abc}
总人群 Total	2.91 ± 0.92	1.37 ± 0.40	17 807 147 (6.55)	102 384 504 (40.53)	168 964 029 (85.39)
F/χ ² /H值	833.49	581.63	3 402.25	1 891.65	272.01
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别 Group	WWI (cm/√kg)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm) Waist circumference	周期年份 [n(%)] Year	
				1999—2000	2001—2002
第1四分位 Q1	9.81 ± 0.38	23.22 ± 4.33	80.72 ± 10.40	8 355 839 (11.61)	8 061 562 (11.20)
第2四分位 Q2	10.66 ± 0.20 ^a	26.00 ± 3.54 ^a	91.21 ± 14.87 ^a	7 429 681 (9.45) ^a	7 528 655 (9.58) ^a
第3四分位 Q3	11.33 ± 0.20 ^{ab}	28.88 ± 5.10 ^{ab}	95.66 ± 19.47 ^{ab}	5 578 625 (8.02) ^{ab}	5 665 033 (8.15) ^{ab}
第4四分位 Q4	12.28 ± 0.49 ^{abc}	30.95 ± 8.37 ^{abc}	99.72 ± 12.743 ^{abc}	4 265 563 (7.30) ^{abc}	4 398 215 (7.87) ^{abc}
总人群 Total	10.89 ± 0.93	26.51 ± 7.14	91.07 ± 20.04	25 629 710 (9.29)	25 653 467 (9.29)
F/χ ² /H值	198 825.45	7 556.43	6 496.75		
P值	<0.001	<0.001	<0.001		

组别 Group	周期年份 [n(%)] Year				
	2003—2004	2005—2006	2007—2008	2009—2010	2011—2012
第1四分位 Q1	6 835 387 (9.50)	7 352 784 (10.22)	7 436 940 (10.34)	7 433 757 (10.33)	6 849 903 (9.52)
第2四分位 Q2	8 068 395 (10.27) ^a	7 970 117 (10.14) ^a	7 494 249 (9.54) ^a	8 039 611 (10.23) ^a	7 973 834 (10.15) ^a
第3四分位 Q3	6 600 479 (9.49) ^{ab}	6 650 699 (9.56) ^{ab}	6 830 369 (9.82) ^{ab}	7 056 278 (10.15) ^{ab}	7 627 126 (10.97) ^{ab}
第4四分位 Q4	4 999 256 (8.94) ^{abc}	5 133 364 (9.18) ^{abc}	5 510 595 (9.86) ^{abc}	5 246 428 (9.38) ^{abc}	5 950 875 (10.64) ^{abc}
总人群 Total	26 503 519 (9.60)	27 106 966 (9.82)	27 272 153 (9.88)	27 776 075 (10.06)	28 401 739 (10.29)
F/χ ² /H值			823.16		
P值			<0.001		

组别 Group	周期年份 [n(%)] Year		
	2013—2014	2015—2016	2017—2018
第1四分位 Q1	6 538 201 (9.09)	6 457 545 (8.97)	6 640 019 (9.23)
第2四分位 Q2	8 220 511 (10.46) ^a	7 779 751 (9.90) ^a	8 090 906 (10.29) ^a
第3四分位 Q3	7 606 609 (10.94) ^{ab}	8 104 276 (11.65) ^{ab}	7 826 689 (11.25) ^{ab}
第4四分位 Q4	6 449 525 (11.54) ^{abc}	6 837 759 (12.23) ^{abc}	7 122 258 (12.74) ^{abc}
总人群 Total	28 814 848 (10.44)	29 179 333 (10.57)	29 679 874 (10.75)
F/χ ² /H值			
P值			

注: 正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。NHANES为美国国家健康与营养调查; WWI为体重调整腰围指数; CVD为心血管疾病; PIR为家庭收入与贫困比率; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; BMI为体重指数。表中百分比均根据加权后例数计算。与第1四分位组比较, ^a $P < 0.05$; 与第2四分位组比较, ^b $P < 0.05$; 与第3四分位组比较, ^c $P < 0.05$ 。

Measurement data with normal distribution were expressed as mean ± standard deviation ($\bar{x} \pm s$), and measurement data with non-normal distribution were expressed as median (P_{25}, P_{75}). Abbreviations: NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, second quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; CVD, cardiovascular disease; PIR, the ratio of household income to poverty; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; BMI, body mass index. All percentages shown in this table were derived from weighted case numbers. Compared with Q1 group, ^a $P < 0.05$; Compared with Q2 group, ^b $P < 0.05$; Compared with Q3 group, ^c $P < 0.05$.

2.2 队列研究

2.2.1 队列研究观察对象的一般情况 2006 年共计参与者 101 510 人首次参加开滦健康体检并签署知情同

意书, 排除既往有 CVD 病史者 3 903 人, 排除体重和/或腰围缺失者 2 108 人, 最终纳入研究的观察对象 95 499 人。中位随访时间为 14.02 年。观察对象的基

线年龄为(51.3±12.4)岁。在最高四分位组,个体的年龄更大,女性、低学历人群、糖尿病人群、高血压人群

的占比最高,4组间比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

表2 NHANES 研究人群中 WWI 水平对心血管疾病风险影响的加权多重 logistic 回归风险模型($n=84\,538$)

Table 2 Weighted multiple logistic regression risk model for the impact of WWI levels on cardiovascular disease risk in the NHANES study population

模型 Model	自变量 Independent variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
1	WWI四分位组 Group					
	第1四分位 Q1				1.00	
	第2四分位 Q2	1.366	0.068	403.532	3.92 (3.45~4.50)	<0.001
	第3四分位 Q3	2.066	0.068	923.247	7.89 (6.91~9.01)	<0.001
	第4四分位 Q4	2.216	0.067	1093.712	9.17 (8.03~10.45)	<0.001
	WWI + 1 SD	0.577	0.014	1698.572	1.78 (1.73~1.83)	<0.001
	<i>P</i> for trend				<0.001	
2	WWI四分位组 Group					
	第1四分位 Q1				1.00	
	第2四分位 Q2	0.507	0.080	40.225	1.66 (1.42~1.94)	<0.001
	第3四分位 Q3	0.775	0.078	98.275	2.17 (1.86~2.53)	<0.001
	第4四分位 Q4	1.008	0.081	153.778	2.74 (2.33~3.21)	<0.001
	WWI + 1 SD	0.292	0.021	193.778	1.34 (1.28~1.39)	<0.001
	<i>P</i> for trend				<0.001	
3	WWI四分位组 Group					
	第1四分位 Q1				1.00	
	第2四分位 Q2	0.231	0.308	0.562	1.26 (0.69~2.31)	0.455
	第3四分位 Q3	0.554	0.135	16.841	1.74 (1.26~2.14)	0.048
	第4四分位 Q4	0.820	0.313	6.865	2.27 (1.23~4.19)	0.009
	WWI + 1 SD	0.285	0.090	10.001	1.33 (1.11~1.58)	0.002
	<i>P</i> for trend				0.002	

注:模型1校正年龄(连续)、性别(男性或女性)和人种(墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔非洲裔和其他种族);模型2在模型1的基础上校正教育水平(是或否)、饮酒(是或否)、吸烟(是或否)、家庭收入(是或否)。模型3在模型2的基础上校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、甘油三酯(连续)、总胆固醇、HDL-C(连续)和LDL-C(连续)。NHANES为美国国家健康与营养调查;WWI为体重调整腰围指数;SD为标准差;*P* for trend为趋势检验*P*值;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

Model 1 adjusted for age (continuous), gender (male or female), and race (Mexican-American, other Hispanic, non-Hispanic white, non-Hispanic black, and other races); Model 2 adjusted for education level (yes or no), alcohol consumption (yes or no), smoking (yes or no), and family income (yes or no) based on Model 1; Model 3 adjusted for diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), triglycerides (continuous), total cholesterol, HDL-C (continuous), and LDL-C (continuous) based on Model 2. Abbreviations: NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, second quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; SD, standard deviation; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

2.2.2 队列研究中 WWI 与 CVD 及全因死亡事件的关联 前瞻性队列研究中,随着 WWI 水平的增加,CVD 的发病密度从最低四分位数的 5.3 例/千人年增加到最高四分位数的 13.28 例/千人年。在校正基线年龄、性别、教育水平、饮酒、吸烟、糖尿病、高血压、家庭收入、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C 和 LDL-C 之后(模型 3)后,多因素 Cox 比例风险回归分析显示,WWI 与 CVD 风险呈正相关。与最低四分位数相比,WWI 位于第 2、第 3 和第 4 四分位数的个体有 CVD 的 *HR*(95%*CI*) 分别为 1.13(1.06~1.20)、1.26(1.19~1.34) 和 1.35(1.27~1.44),WWI 每增加 1 个标准差,CVD 的风险增加 8%($P_{\text{趋势}}<0.001$),见表 4。随着 WWI 增加,死亡风险显著上升。在模型 1 和模型 2 中,随着 WWI

增加,死亡风险显著上升,但在模型 3 中,这种关联减弱,见表 4。

2.2.3 队列研究中 WWI 和特定 CVD 事件之间的关联 结果显示,随着 WWI 增加,脑卒中、脑梗死及心力衰竭的发病密度呈上升趋势。脑出血、心肌梗死和心房颤动的发病密度虽增加幅度较小,但趋势仍与脑卒中和脑梗死、心力衰竭一致。进一步分析了 WWI 与 6 种特定 CVD(脑卒中、脑出血、脑梗死、心肌梗死、心力衰竭和心房颤动)的发病风险之间的关系,调整了所有协变量(模型 3)后显示,脑卒中、脑梗死、心肌梗死和心力衰竭的发病风险随 WWI 升高而增加,WWI 每增加一个标准差,风险增加分别为 8.0%、8.6%、9.8% 和 11.9%(表 5)。

表 3 队列研究 WWI 四分位组人群基线特征

Table 3 Baseline characteristics of populations stratified by WWI quartiles in the cohort study

组别 Group	例数 <i>n</i>	年龄(岁) Age (years)	男性[<i>n</i> (%)] Male	高中及以上教育 [<i>n</i> (%)] High school and above	饮酒[<i>n</i> (%)] Drinking	吸烟[<i>n</i> (%)] Smoking
第1四分位 Q1	23 873	45.2 ± 12.1	18 539 (77.7)	6 620 (27.7)	8 969 (37.6)	8 042 (33.7)
第2四分位 Q2	23 860	49.4 ± 11.4 ^a	19 540 (81.9) ^a	5 385 (22.6) ^a	9 972 (41.8) ^a	9 004 (37.7) ^a
第3四分位 Q3	23 891	53.0 ± 11.0 ^{ab}	19 770 (82.8) ^{ab}	4 395 (18.4) ^{ab}	9 809 (41.1) ^a	9 075 (38.0) ^a
第4四分位 Q4	23 875	57.5 ± 11.9 ^{abc}	18 093 (75.8) ^{abc}	2 899 (12.1) ^{abc}	7 012 (29.4) ^{abc}	6 634 (27.8) ^{abc}
总人群 Total	95 499	51.3 ± 12.4	75 942 (79.5)	19 299 (20.2)	35 762 (37.4)	32 755 (34.3)
<i>F/χ²/H</i> 值		4878.48	491.46	1932.06	990.54	722.52
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别 Group	甘油三酯(mmol/L) Triglyceride	总胆固醇(mmol/L) Total cholesterol	糖尿病[<i>n</i> (%)] Diabetes	高血压[<i>n</i> (%)] Hypertension	LDL-C (mmol/L)
第1四分位 Q1	1.13 (0.79, 1.66)	4.85 ± 1.04	1 309 (5.48)	8 342 (34.9)	2.42 ± 0.75
第2四分位 Q2	1.25 (0.89, 1.88) ^a	4.95 ± 1.08 ^a	1 780 (7.46) ^a	9 654 (40.5) ^a	2.42 ± 0.81
第3四分位 Q3	1.36 (0.95, 2.08) ^{ab}	4.99 ± 1.12 ^{ab}	25 50 (10.7) ^{ab}	11 309 (47.3) ^{ab}	2.38 ± 0.89 ^{ab}
第4四分位 Q4	1.38 (0.96, 2.11) ^{ab}	4.99 ± 1.15 ^{abc}	2 958 (12.4) ^{abc}	11 917 (49.9) ^{abc}	2.14 ± 1.01 ^{abc}
总人群 Total	1.27 (0.89, 1.93)	4.94 ± 1.10	8 597 (9.00)	41 222 (43.2)	2.34 ± 0.88
<i>F/χ²/H</i> 值	1 762.58	86.19	846.02	1 341.60	581.64
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别 Group	HDL-C (mmol/L)	月收入>800元[<i>n</i> (%)] Monthly income > 800 Yuan	WWI (cm/√kg)	BMI (kg/m ²)	腰围(cm) Waist circumference
第1四分位 Q1	1.55 ± 0.39	3 307 (13.9)	9.34 ± 0.42	24.51 ± 3.65	77.99 ± 7.30
第2四分位 Q2	1.54 ± 0.38 ^a	3 613 (15.1) ^a	10.09 ± 0.15 ^a	24.91 ± 3.16 ^a	84.61 ± 6.67 ^a
第3四分位 Q3	1.54 ± 0.39	3 732 (15.6) ^a	10.61 ± 0.16 ^{ab}	25.46 ± 3.32 ^{ab}	89.33 ± 7.04 ^{ab}
第4四分位 Q4	1.57 ± 0.42 ^{abc}	2 904 (12.2) ^{abc}	11.60 ± 0.83 ^{abc}	25.19 ± 3.71 ^{abc}	95.80 ± 9.27 ^{abc}
总人群 Total	1.55 ± 0.39	13 556 (14.2)	10.41 ± 0.95	25.02 ± 3.49	86.93 ± 10.04
<i>F/χ²/H</i> 值	30.47	140.68	94650.70	329.33	23.58.71
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。WWI为体重调整腰围指数;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;BMI为体重指数。与第1四分位组比较,^a $P < 0.05$;与第2四分位组比较,^b $P < 0.05$;与第3四分位组比较,^c $P < 0.05$ 。

Measurement data with normal distribution were expressed as mean ± standard deviation ($\bar{x} \pm s$), and measurement data with non-normal distribution were expressed as median (P_{25}, P_{75}). Abbreviations: WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, sencond quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; BMI, body mass index. Compared with Q1 group, ^a $P < 0.05$; Compared with Q2 group, ^b $P < 0.05$; Compared with Q3 group, ^c $P < 0.05$.

表 4 队列研究 WWI 水平对心血管疾病和全因死亡风险影响的 Cox 比例风险模型($n = 95\,499$)

Table 4 Cox proportional hazards model of the impact of WWI levels on the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality in cohort study

因变量 Dependent variable	模型 Model	自变量 Independent variable	事件数/总数 <i>n</i> / <i>N</i>	发病密度(/千人年) Incidence density (per 1 000 person-years)	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
CVD	1	WWI四分位组 Group							
		第1四分位 Q1	1 668/23 873	5.30				1.00	
		第2四分位 Q2	2 311/23 860	7.46	0.150	0.032	21.390	1.16 (1.09~1.24)	<0.001
		第3四分位 Q3	3 096/23 891	10.26	0.306	0.031	98.418	1.36 (1.28~1.44)	<0.001
		第4四分位 Q4	3 814/23 875	13.28	0.375	0.031	147.467	1.46 (1.37~1.55)	<0.001
		WWI + 1 SD			0.089	0.009	92.388	1.09 (1.07~1.11)	<0.001
		<i>P</i> for trend						<0.001	

续表 4

Table 4 Continued

因变量 Dependent variable	模型 Model	自变量 Independent variable	事件数/总数 <i>n</i> / <i>N</i>	发病密度(/千人年) Incidence density (per 1 000 person-years)	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
全因死亡 All-cause mortality	2	WWI四分位组 Group							
		第1四分位 Q1	1 668/23 873	5.30				1.00	
		第2四分位 Q2	2 311/23 860	7.46	0.150	0.032	21.529	1.16 (1.09~1.24)	<0.001
		第3四分位 Q3	3 096/23 891	10.26	0.304	0.031	97.135	1.36 (1.28~1.44)	<0.001
		第4四分位 Q4	3 814/23 875	13.28	0.372	0.031	145.303	1.45 (1.37~1.54)	<0.001
		WWI + 1 SD			0.090	0.009	92.388	1.09 (1.07~1.11)	<0.001
		<i>P</i> for trend						<0.001	
	3	WWI四分位组 Group							
		第1四分位 Q1	1 668/23 873	5.30				1.00	
		第2四分位 Q2	2 311/23 860	7.46	0.121	0.032	14.075	1.13 (1.06~1.20)	<0.001
		第3四分位 Q3	3 096/23 891	10.26	0.232	0.031	55.951	1.26 (1.19~1.34)	<0.001
		第4四分位 Q4	3 814/23 875	13.28	0.302	0.031	93.813	1.35 (1.28~1.44)	<0.001
		WWI + 1 SD			0.079	0.010	65.136	1.08 (1.06~1.10)	<0.001
		<i>P</i> for trend						<0.001	
	1	WWI四分位组 Group							
		第1四分位 Q1	1 769/23 873	5.47				1.00	
		第2四分位 Q2	2 282/23 860	7.09	-0.028	0.032	0.795	0.97 (0.91~1.03)	0.373
		第3四分位 Q3	3 226/23 891	10.15	0.069	0.030	5.353	1.07 (1.01~1.14)	0.021
		第4四分位 Q4	4 964/23 875	16.16	0.189	0.030	42.446	1.21 (1.14~1.28)	<0.001
		WWI + 1 SD			0.073	0.009	67.289	1.08 (1.06~1.10)	<0.001
		<i>P</i> for trend						<0.001	
	2	WWI四分位组 Group							
		第1四分位 Q1	1 769/23 873	5.47				1.00	
		第2四分位 Q2	2 282/23 860	7.09	-0.022	0.032	0.491	0.98 (0.92~1.04)	0.484
		第3四分位 Q3	3 226/23 891	10.15	0.077	0.030	6.632	1.08 (1.02~1.15)	0.010
		第4四分位 Q4	4 964/23 875	16.16	0.190	0.029	42.834	1.21 (1.14~1.28)	<0.001
		WWI + 1 SD			0.073	0.009	67.159	1.08 (1.06~1.10)	<0.001
		<i>P</i> for trend						<0.001	
	3	WWI四分位组 Group							
		第1四分位 Q1	1 769/23 873	5.47				1.00	
		第2四分位 Q2	2 282/23 860	7.09	-0.036	0.032	1.300	0.96 (0.90~1.03)	0.254
		第3四分位 Q3	3 226/23 891	10.15	0.037	0.030	1.487	1.04 (0.98~1.10)	0.223
		第4四分位 Q4	4 964/23 875	16.16	0.147	0.029	25.311	1.16 (1.09~1.23)	<0.001
		WWI + 1 SD			0.067	0.009	53.773	1.07 (1.05~1.09)	<0.001
		<i>P</i> for trend						<0.001	

注:模型1校正年龄(连续)和性别(男性或女性);模型2在模型1的基础上校正教育水平(是或否)、饮酒(是或否)、吸烟(是或否)、家庭收入(是或否)。模型3在模型2的基础上校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、甘油三酯(连续)、总胆固醇(连续)、HDL-C(连续)和LDL-C(连续)。WWI为体重调整腰围指数;CVD为心血管疾病;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;SD为标准差;*P* for trend为趋势检验*P*值。

Model 1 adjusted for age (continuous) and gender (male or female); Model 2 further adjusted for educational level (yes or no), alcohol consumption (yes or no), smoking (yes or no), and family income (yes or no) based on Model 1; Model 3 adjusted for diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), triglycerides (continuous), total cholesterol (continuous), HDL-C (continuous), and LDL-C (continuous) based on Model 2. Abbreviations: WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, second quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; SD, standard deviation; CVD, cardiovascular disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

2.2.4 队列研究亚组分析 分别按年龄、性别、教育水平、收入水平、高血压、糖尿病、吸烟情况和饮酒情况进行分层,重复进行Cox比例风险回归模型分析并

进行交互测试。在各亚组中,自变量和因变量的关联仍然稳健。在年龄<60岁、受教育程度为高中及以上以及患有糖尿病的亚组人群中,WWI对CVD的影响

更大。交互作用检验显示, WWI 和 CVD 之间的关联水平、收入水平、高血压、糖尿病、吸烟情况和饮酒情在各分层之间均有统计学差异, 表明年龄、性别、教育况对这种正相关有影响($P_{交互} < 0.05$) (图 1)。

表 5 队列研究 WWI 水平对特定心血管事件影响的 Cox 比例风险模型

Table 5 Cox proportional hazards model for the impact of WWI levels on specific cardiovascular events in the cohort study

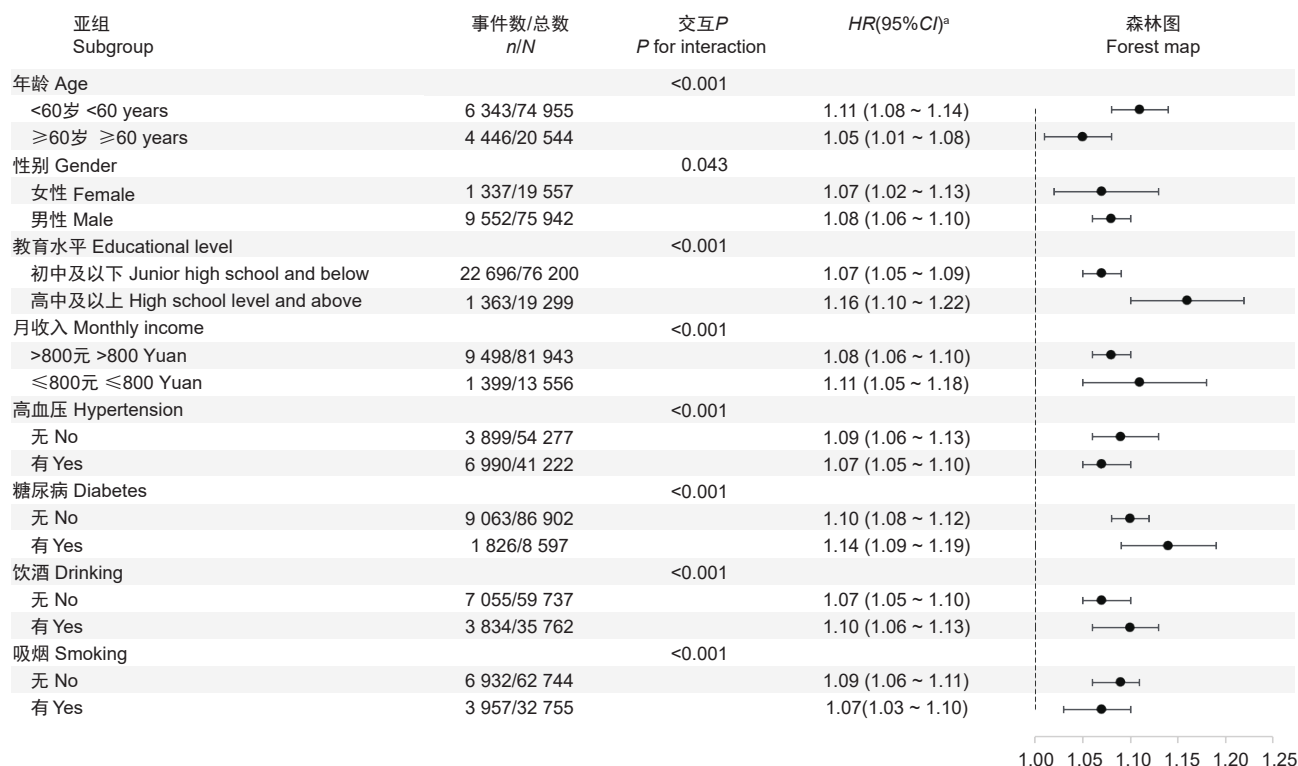
因变量 Dependent variable	自变量 Independent variable	事件数/总数 <i>n</i> / <i>N</i>	发病密度(/千人年) Density of incidence (per thousand person-years)	模型1 Model 1		模型2 Model 2		模型3 Model 3	
				<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
脑卒中 Stroke	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 049/23 873	3.30	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	1 404/23 860	4.46	1.14 (1.05~1.23)	0.002	1.14 (1.05~1.23)	0.002	1.10 (1.02~1.20)	0.017
	第3四分位 Q3	1 863/23 891	6.04	1.34 (1.24~1.45)	<0.001	1.33 (1.23~1.44)	<0.001	1.24 (1.14~1.34)	<0.001
	第4四分位 Q4	2 222/23 875	7.51	1.43 (1.33~1.55)	<0.001	1.43 (1.32~1.54)	<0.001	1.33 (1.23~1.44)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.09 (1.07~1.12)	0.012	1.09 (1.07~1.12)	<0.001	1.08 (1.05~1.11)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
脑梗死 Cerebral infarction	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	894/23 873	2.80	1.00		1.00	<0.001	1.00	
	第2四分位 Q2	1 250/23 860	3.96	1.19 (1.09~1.30)	<0.001	1.18 (1.08~1.29)	<0.001	1.15 (1.05~1.25)	0.002
	第3四分位 Q3	1 645/23 891	5.31	1.38 (1.27~1.50)	<0.001	1.37 (1.26~1.49)	<0.001	1.27 (1.17~1.38)	<0.001
	第4四分位 Q4	1 938/23 875	6.51	1.47 (1.35~1.59)	<0.001	1.46 (1.34~1.58)	<0.001	1.35 (1.25~1.47)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.10 (1.07~1.13)	0.013	1.10 (1.07~1.13)	<0.001	1.09 (1.06~1.12)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
脑出血 Cerebral hemorrhage	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	195/23 873	0.61	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	203/23 860	0.63	0.89 (0.73~1.08)	0.238	0.90 (0.74~1.09)	0.283	0.88 (0.72~1.08)	0.213
	第3四分位 Q3	275/23 891	0.87	1.06 (0.88~1.28)	0.554	1.07 (0.89~1.29)	0.460	1.02 (0.84~1.23)	0.859
	第4四分位 Q4	360/23 875	1.18	1.22 (1.03~1.47)	0.035	1.22 (1.01~1.47)	0.036	1.16 (0.96~1.40)	0.124
	WWI + 1 SD			1.05 (0.98~1.11)	0.166	1.04 (0.98~1.11)	0.188	1.03 (0.97~1.10)	0.360
	<i>P</i> for trend			0.005		0.005		0.029	
心肌梗死 Myocardial infarction	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	228/23 873	0.71	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	403/23 860	1.26	1.48 (1.26~1.74)	<0.001	1.49 (1.27~1.75)	<0.001	1.43 (1.22~1.69)	<0.001
	第3四分位 Q3	535/23 891	1.70	1.71 (1.46~2.00)	<0.001	1.72 (1.47~2.01)	<0.001	1.57 (1.34~1.83)	<0.001
	第4四分位 Q4	600/23 875	1.97	1.68 (1.43~1.97)	<0.001	1.69 (1.44~1.98)	<0.001	1.54 (1.31~1.81)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.11 (1.07~1.16)	<0.001	1.12 (1.07~1.17)	<0.001	1.10 (1.05~1.15)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
心力衰竭 Heart failure	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	357/23 873	1.11	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	534/23 860	1.67	1.19 (1.04~1.36)	0.011	1.20 (1.05~1.37)	0.009	1.16 (1.01~1.33)	0.030
	第3四分位 Q3	814/23 891	2.59	1.50 (1.32~1.67)	<0.001	1.51 (1.33~1.71)	<0.001	1.39 (1.23~1.58)	<0.001
	第4四分位 Q4	1 135/23 875	3.76	1.64 (1.45~1.86)	<0.001	1.64 (1.45~1.86)	<0.001	1.51 (1.33~1.71)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.13 (1.09~1.17)	<0.001	1.13 (1.09~1.17)	<0.001	1.12 (1.08~1.16)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
心房颤动 Atrial fibrillation	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	197/23 873	0.61	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	252/23 860	0.79	1.00 (0.83~1.21)	0.989	1.00 (0.83~1.21)	0.989	0.99 (0.82~1.20)	0.939
	第3四分位 Q3	330/23 891	1.04	1.06 (0.89~1.27)	0.513	1.06 (0.89~1.27)	0.508	1.04 (0.87~1.24)	0.687
	第4四分位 Q4	381/23 875	1.25	0.94 (0.78~1.12)	0.480	0.94 (0.79~1.13)	0.519	0.92 (0.77~1.11)	0.389
	WWI + 1 SD			0.94 (0.88~1.00)	0.049	0.94 (0.89~1.00)	0.057	0.94 (0.88~1.00)	0.040
	<i>P</i> for trend			0.512		0.558		0.406	

注: 模型1校正年龄(连续)和性别(男性或女性); 模型2在模型1的基础上校正教育水平(是或否)、饮酒(是或否)、吸烟(是或否)、家庭收入(是或否)。模型3在模型2的基础上校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、甘油三酯(连续)、总胆固醇(连续)、HDL-C(连续)和LDL-C(连续)。WWI为体重调整腰围指数; SD为标准差; *P* for trend为趋势检验*P*值; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。完整的统计学结果见网络版附加材料2。

Model 1 adjusted for age (continuous) and gender (male or female); Model 2 adjusted for education level (yes or no), alcohol consumption (yes or no), smoking (yes or no), and family income (yes or no) based on Model 1; Model 3 adjusted for diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), triglycerides (continuous), total cholesterol (continuous), HDL-C (continuous), and LDL-C (continuous) based on Model 2. Abbreviations: WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, sencond quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; SD, standard deviation; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. Full statistical results are provided in online Supplementary material 2.

2.2.5 队列研究敏感性分析 分别排除基线服用降压药、降糖药、降脂药人群和随访2年内发生终点事件的人群后,再次运用Cox比例风险回归模型分析

WWI和CVD及全因死亡之间的关联,结果与主结果一致(表6和表7)。



注:模型校正年龄(连续)、性别(男性或女性)、教育水平(是或否)、饮酒(是或否)、吸烟(是或否)、糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、家庭收入(是或否)、甘油三酯(连续)、总胆固醇(连续)、HDL-C(连续)和LDL-C(连续)。WWI为体重调整腰围指数;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇。^a为WWI每增加1个标准差的HR(95%CI)。

The model adjusted for age (continuous), gender (male or female), education level (yes or no), alcohol consumption (yes or no), smoking (yes or no), diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), family income (yes or no), triglycerides (continuous), total cholesterol (continuous), HDL-C (continuous), and LDL-C (continuous). Abbreviations: WWI, weight-adjusted waist circumference index; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol. ^a the HR (95%CI) for each 1 standard deviation increase in WWI.

图1 队列研究WWI水平对心血管疾病影响的Cox比例风险模型(亚组分析)

Figure 1 Cox proportional hazards model for the effect of WWI level on cardiovascular disease: a subgroup analysis of the cohort study

2.3 MR研究 UVMR与MVMR的荟萃分析结果表明:体重与心房颤动、脑梗死、脑卒中、心肌梗死、心力衰竭具有因果关联;然而在排除腰围的影响后,体重与脑梗死、心肌梗死的因果关联消失。腰围与心房颤动、脑出血、脑梗死、脑卒中、心力衰竭均有因果关联;然而在排除体重的影响后,腰围与脑出血、脑梗死的因果关联消失(图2)。更详细的分析结果,包括荟萃分析前各独立研究的结果、补充分析方法(如MR-Egger、加权中位数法)的验证结果以及敏感性分析结果见网络版附加材料1。

3 讨论

本研究基于NHANES横断面研究和

中国开滦队列,系统探讨了WWI与CVD风险之间的关系,并运用MR分析探究构成WWI的两个组分(体重与腰围)与CVD及死亡的因果关系。研究结果显示,WWI与CVD风险呈正向关联,这一发现不仅在NHANES横断面研究中初步揭示,同时也在长期随访的开滦队列中得到进一步验证。MR分析结果提示体重和腰围与CVD及死亡存在因果关联且非彼此独立,为WWI作为复合指标的合理性提供了遗传学层面的支持。

Fang等^[16]在一项美国21 040人的横断面研究中发现,WWI与CVD患病风险呈正向线性相关。此外,一项基于美国26 882人的队列研究显示,较高水平的WWI($\geq 11.33 \text{ cm}/\sqrt{\text{kg}}$)与心血管死亡率和全因死亡风险的增加相关^[17],这与本研究结果一致。相较Fang等^[16]的研究而言,本研究基于中国大型前瞻性

队列, 样本量更大, 且本研究对 CVD 亚型进行了更深入的探讨。其次, 本研究通过长期随访, 考察了暴露与结局发生的时间顺序, 从而更好地减少选择偏倚和信息偏倚的影响。此外, 相较上述研究, 本研究通过 MR 分析, 为 WWI 作为复合指标的合理性提供更可靠的因果推断, 表明 WWI 不仅是 CVD 及全因死亡的关联指标, 还可能在病理机制中发挥直接作用, 强调在评估 CVD 和全因死亡风险时需综合考虑体重和腰围这两个因素, 而非孤立评估。因此, 使用 WWI 作为 CVD 和全因死亡的预测因子是必要且有遗传学依据的。

表 6 队列研究 WWI 水平对 CVD 风险影响的 Cox 比例风险模型(敏感性分析)

Table 6 Cox proportional hazards model of the impact of different WWI levels on the risk of CVD in the cohort study (sensitivity analysis)

敏感性分析 Sensitivity analysis	自变量 Independent variable	事件数/总数 <i>n</i> / <i>N</i>	发病密度(/千人年) Density of incidence (per thousand person-years)	模型1 Model 1		模型2 Model 2		模型3 Model 3	
				<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
1	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 500/23 615	4.77	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	2 081/23 517	6.73	1.16 (1.09~1.24)	<0.001	1.17 (1.09~1.25)	<0.001	1.13 (1.06~1.21)	<0.001
	第3四分位 Q3	2 788/23 470	9.25	1.37 (1.29~1.46)	<0.001	1.37 (1.29~1.46)	<0.001	1.28 (1.20~1.36)	<0.001
	第4四分位 Q4	3 373/23 279	11.77	1.47 (1.38~1.56)	<0.001	1.47 (1.38~1.56)	<0.001	1.37 (1.28~1.46)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.09 (1.07~1.11)	<0.001	1.10 (1.07~1.12)	<0.001	1.08 (1.06~1.10)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
2	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 629/23 667	5.21	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	2 225/23 469	7.29	1.15 (1.08~1.22)	<0.001	1.15 (1.08~1.22)	<0.001	1.12 (1.05~1.19)	<0.001
	第3四分位 Q3	2 923/23 192	9.95	1.33 (1.25~1.42)	<0.001	1.33 (1.25~1.42)	<0.001	1.25 (1.17~1.33)	<0.001
	第4四分位 Q4	3 604/23 113	12.91	1.43 (1.34~1.52)	<0.001	1.43 (1.35~1.52)	<0.001	1.34 (1.26~1.43)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.08 (1.06~1.11)	<0.001	1.09 (1.07~1.11)	<0.001	1.07 (1.05~1.09)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
3	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 472/22 609	4.92	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	1 913/21 780	6.72	1.12 (1.05~1.20)	0.284	1.13 (1.06~1.21)	0.403	1.10 (1.03~1.18)	0.004
	第3四分位 Q3	2 389/20 867	8.95	1.27 (1.19~1.36)	0.587	1.28 (1.20~1.36)	0.147	1.21 (1.13~1.29)	<0.001
	第4四分位 Q4	3 054/20 751	12.08	1.41 (1.33~1.51)	<0.001	1.42 (1.33~1.51)	<0.001	1.34 (1.25~1.43)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.08 (1.06~1.10)	<0.001	1.09 (1.06~1.11)	<0.001	1.07 (1.05~1.09)	<0.001
	<i>P</i> for trend			0.005		0.005		<0.001	
4	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 653/23 787	5.27	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	2 280/23 702	7.41	1.16 (1.08~1.23)	<0.001	1.16 (1.09~1.24)	<0.001	1.12 (1.05~1.20)	<0.001
	第3四分位 Q3	3 053/23 632	10.23	1.36 (1.28~1.44)	<0.001	1.36 (1.28~1.44)	<0.001	1.26 (1.19~1.34)	<0.001
	第4四分位 Q4	3 774/23 665	13.25	1.45 (1.37~1.55)	<0.001	1.46 (1.37~1.55)	<0.001	1.35 (1.27~1.44)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.09 (1.07~1.11)	<0.001	1.10 (1.08~1.12)	<0.001	1.08 (1.06~1.10)	<0.001
	<i>P</i> for trend			<0.001		<0.001		<0.001	

注:敏感性分析1排除随访2年内发生终点事件;敏感性分析2排除基线服用降糖药;敏感性分析3排除基线服用降压药;敏感性分析4排除基线服用降脂药。模型1校正年龄(连续)和性别(男性或女性);模型2在模型1的基础上校正教育水平(是或否)、饮酒(是或否)、吸烟(是或否)、家庭收入(是或否)。模型3在模型2的基础上校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、甘油三酯(连续)、总胆固醇(连续)、HDL-C(连续)和LDL-C(连续)。WWI为体重调整腰围指数;CVD为心血管疾病;SD为标准差;*P* for trend为趋势检验*P*值;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

Sensitivity analysis 1 excludes events occurring within the first 2 years of follow-up; Sensitivity analysis 2 excludes baseline use of hypoglycemic drugs; Sensitivity analysis 3 excludes baseline use of antihypertensive drugs; Sensitivity analysis 4 excludes baseline use of lipid-lowering drugs. Model 1 adjusted for age (continuous) and gender (male or female); Model 2 adjusted for education level (yes or no), alcohol consumption (yes or no), smoking (yes or no), and family income (yes or no) based on Model 1; Model 3 adjusted for diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), triglycerides (continuous), total cholesterol (continuous), HDL-C (continuous), and LDL-C (continuous) based on Model 2. Abbreviations: WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, second quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; CVD, cardiovascular disease; SD, standard deviation; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

表7 队列研究 WWI 水平对全因死亡风险影响的 Cox 比例风险模型(敏感性分析)

Table 7 Cox proportional hazards model of the impact of WWI levels on the risk of all-cause mortality in cohort studies (sensitivity analysis)

敏感性分析 Sensitivity analysis	自变量 Independent variable	事件数/总数 n/N	发病密度(/千人年) Density of incidence (per thousand person-years)	模型1 Model 1		模型2 Model 2		模型3 Model 3	
				HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
1	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 673/23 777	5.18	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	2 160/23 738	6.72	0.97 (0.91~1.03)	0.336	0.98 (0.91~1.04)	0.433	0.96 (0.90~1.02)	0.215
	第3四分位 Q3	3 097/23 762	9.74	1.08 (1.01~1.14)	0.012	1.09 (1.03~1.16)	0.006	1.04 (0.98~1.10)	0.165
	第4四分位 Q4	4 792/23 703	15.61	1.21 (1.15~1.29)	<0.001	1.22 (1.15~1.29)	<0.001	1.16 (1.09~1.23)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.07 (1.05~1.09)	<0.001	1.08 (1.06~1.10)	<0.001	1.07 (1.05~1.09)	<0.001
	P for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
2	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 722/23 667	5.37	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	2 181/23 469	6.89	0.97 (0.91~1.03)	0.226	0.97 (0.90~1.03)	0.314	0.95 (0.90~1.02)	0.192
	第3四分位 Q3	3 038/23 192	9.82	1.07 (0.99~1.13)	0.072	1.07 (>1.00~1.13)	0.040	1.03 (0.97~1.09)	0.284
	第4四分位 Q4	4 687/23 113	15.72	1.20 (1.13~1.27)	<0.001	1.20 (1.13~1.27)	<0.001	1.15 (1.09~1.22)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.07 (1.06~1.09)	<0.001	1.07 (1.05~1.08)	<0.001	1.07 (1.05~1.08)	<0.001
	P for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
3	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 575/22 609	5.14	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	1 934/21 780	6.57	0.96 (0.90~1.03)	0.333	0.97 (0.91~1.04)	0.404	0.96 (0.90~1.03)	0.284
	第3四分位 Q3	2 561/20 867	9.18	1.04 (0.97~1.11)	0.206	1.05 (0.98~1.12)	0.147	1.01 (0.95~1.08)	0.587
	第4四分位 Q4	4 035/20 751	15.03	1.18 (1.11~1.26)	<0.001	1.19 (1.12~1.26)	<0.001	1.15 (1.08~1.22)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.07 (1.05~1.09)	<0.001	1.07 (1.05~1.09)	<0.001	1.06 (1.04~1.08)	<0.001
	P for trend			<0.001		<0.001		<0.001	
4	WWI四分位组 Group								
	第1四分位 Q1	1 755/23 787	5.45	1.00		1.00		1.00	
	第2四分位 Q2	2 262/23 702	7.08	0.97 (0.91~1.03)	0.414	0.98 (0.92~1.04)	0.524	0.96 (0.90~1.02)	0.291
	第3四分位 Q3	3 188/23 632	10.14	1.07 (1.01~1.14)	0.016	1.08 (1.02~1.15)	0.008	1.04 (0.98~1.10)	0.184
	第4四分位 Q4	4 908/23 665	16.11	1.20 (1.14~1.27)	<0.001	1.21 (1.14~1.28)	<0.001	1.15 (1.09~1.22)	<0.001
	WWI + 1 SD			1.07 (1.05~1.09)	<0.001	1.08 (1.06~1.09)	<0.001	1.06 (1.04~1.08)	<0.001
	P for trend			<0.001		<0.001		<0.001	

注:敏感性分析1排除随访2年内发生终点事件;敏感性分析2排除基线服用降糖药;敏感性分析3排除基线服用降压药;敏感性分析4排除基线服用降脂药。模型1校正年龄(连续)和性别(男性或女性);模型2在模型1的基础上校正教育水平(是或否)、饮酒(是或否)、吸烟(是或否)、家庭收入(是或否)。模型3在模型2的基础上校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、甘油三酯(连续)、总胆固醇、HDL-C(连续)和LDL-C(连续)。WWI为体重调整腰围指数;SD为标准差;P for trend为趋势检验P值;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。

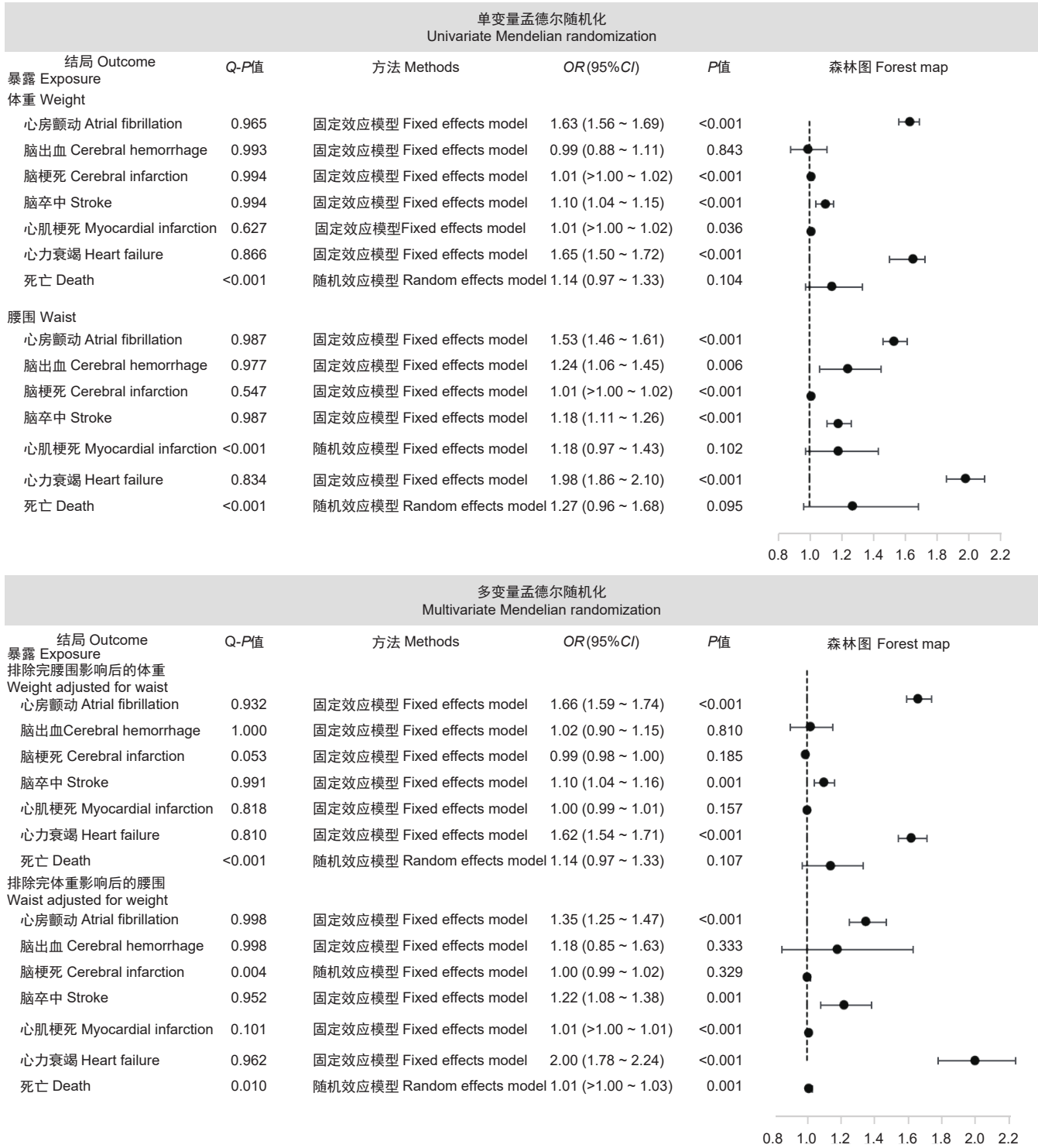
Sensitivity analysis 1 excludes events occurring within the first 2 years of follow-up; Sensitivity analysis 2 excludes baseline use of hypoglycemic drugs; Sensitivity analysis 3 excludes baseline use of antihypertensive drugs; Sensitivity analysis 4 excludes baseline use of lipid-lowering drugs. Model 1 adjusted for age (continuous) and gender (male or female); Model 2 adjusted for education level (yes or no), alcohol consumption (yes or no), smoking (yes or no), and family income (yes or no) based on Model 1; Model 3 adjusted for diabetes (yes or no), hypertension (yes or no), triglycerides (continuous), total cholesterol (continuous), HDL-C (continuous), and LDL-C (continuous) based on Model 2. Abbreviations: WWI, weight-adjusted waist circumference index; Q1, first quartile; Q2, second quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; SD, standard deviation; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

队列研究分层分析发现, WWI 与 CVD 的关联在 60 岁以下的参与者中更显著。与老年群体相比, 年轻群体中 WWI 与 CVD 发病风险相关性更强。这可能反映了在年轻人群中, 高腰围所代表的中心性肥胖对心血管健康的影响更显著^[28]。老年人因年龄增长和代谢速率减缓, 可能累积更多慢性疾病风险因素, 导致 WWI 对心血管风险的相对贡献减弱。对于年轻个体而言, WWI 可能更直接地反映腹部脂肪堆积所带来的心血管负担。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发布的肥胖与 CVD 的临床共识也表明, 年轻人, 肥胖, 尤其是腹部肥胖与 CVD 的关系更直接和显著^[29], 这与本研究结论一致。本研究发现, 在

高学历参与者中, WWI 与 CVD 的联系更加明显。中国一项涉及 776 571 人的全国性调查也显示, 女性教育水平越高肥胖率越低, 男性却呈现出相反趋势^[30]。这可能由于受教育程度较高的女性具备更好的健康素养和经济能力, 使其能规律运动和持续负担健康投资, 而受教育程度较高的男性更倾向于从事久坐职业, 频繁的社交使他们更容易接触高热量食物^[31-33]。肥胖不仅导致心脏承受额外压力, 还与多种心血管代谢指标异常相关, 如高血压、高血糖和血脂异常, 这些都会增加 CVD 的风险^[34-36]。队列研究对象是北方开滦集团在职员工, 男性居多, 这一以男性为主的人群结构, 可能使本研究中观察到的“教育水平与 CVD 风险关联”模

式更倾向于上述全国性调查所描述的男性特征,即高学历男性可能面临更高的肥胖及其所带来的 CVD 风险。本研究发现,WWI 与 CVD 的关联在糖尿病人群中更加显著,这与 Wildman 等^[37]的研究结果一致。该研究汇总了 Framingham 子代研究、社区动脉粥样硬化

风险研究和心血管健康研究,发现在代谢异常个体中,中心性肥胖指标与 CVD 关联更强。此外,敏感性分析进一步证实本研究结果的稳健性,即便在排除服用降压药、降糖药、降脂药的人群后,WWI 与 CVD 风险及全因死亡风险的正向关联依然存在。



注: Q-P 值为 Cochran's Q 值的 P 值。
The Q-P value is the P value of Cochran's Q test.

图 2 孟德尔随机化的荟萃分析结果

Figure 2 Meta-analysis results of Mendelian randomization

WWI 与 CVD 风险之间的正向关联可通过多个相互关联的生理病理机制解释。韩国国民健康保险队列(national health insurance cohort, NHIS)研究显示, WWI 与肌肉减少性肥胖(即高脂肪量、低肌肉量和低身体功能)有强烈关联^[13], 较高的 WWI 提示体内存在过多的脂肪组织, 而脂肪组织(尤其是内脏脂肪组织)作为一个活跃的内分泌器官, 会过度产生促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6), 这些细胞因子在动脉粥样硬化疾病的各个阶段(从发生、进展到斑块糜烂和破裂)均发挥关键作用, 同时也会直接损害心肌细胞功能, 促进心肌纤维化和心室重构^[38-39]。其次, WWI 所反映的身体成分异常可能会增加个体的氧化应激水平, 肥胖个体中产生的过量活性氧会直接破坏血管稳态, 降低一氧化氮生物利用度, 并导致内皮功能障碍^[40-41], 同时, 活性氧促进动脉壁内低密度脂蛋白的氧化, 进而触发一系列致动脉粥样硬化反应^[42]。特别值得注意的是, WWI 所反映的身体成分异常还可能直接导致血流动力学改变, 血流动力学改变导致的心脏前负荷加大会引起左心室肥厚和扩张, 长期可导致心脏结构和功能异常^[43]。最后, 高 WWI 所代表的这种肌肉与脂肪的不平衡往往与高血压、糖脂代谢异常等病症相关, 而这些病症是 CVD 的危险因素^[43-45]。

本研究的优势在于综合运用了多种研究设计, 全面评估了 WWI 与 CVD 之间的关联。通过结合样本量广泛的 NHANES 横断面研究和拥有长期随访数据的开滦队列研究, 本研究得以利用大量、高质量且具有广泛代表性的样本数据。此外, MR 方法的应用有效减少了传统临床研究可能存在的混杂偏倚, 为 WWI 作为复合指标的合理性提供了因果推断层面的支持。本研究利用开滦队列的高质量数据, 在敏感性分析中考虑了使用降压药、降糖药和降脂药的影响, 进一步验证 WWI 与 CVD 风险及全因死亡风险正向关联的稳健性。

研究在设计和方法上展现了创新性, 但也存在一定的局限性。首先, 尽管本研究致力于确保 NHANES 横断面研究与开滦队列研究在自变量及协变量的定义与校正方法上保持较高一致性, 但部分人体测量指标(如体重和腰围)在测量工具选择及操作规范方面仍存在细微差异。此外, 在 MR 研究中, 由于缺乏直接针对 WWI 的 GWAS 数据, 本研究分别探讨体重和腰围的影响, 这可能限制了对 WWI 本身综合效应的深入理解。其次, 开滦队列主要针对唐山市的职工群体, 可能无法完全代表中国或全球其他地区人群的多样性, NHANES 数据虽具多样性, 但中美人群在遗传背景、环境暴露及生活方式等方面存在显著差异, 可能影响结果的普适性, 故本研究的结果外推需谨慎。最后, 开滦队列研究中 WWI 为单次基线测量, 在长达十余年的

随访中, 参与者的体成分可能发生变动, 这可能导致非差异性误分类, 造成对真实风险关联的低估。尽管如此, 队列研究基于大规模前瞻性队列的设计、长期的随访以及严格的多变量调整, 这些因素在一定程度上增强了研究结果的稳健性和可靠性。

综上所述, 本研究综合横断面研究和前瞻性队列研究, 表明 WWI 与 CVD 及全因死亡风险存在稳健的正向关联。通过横断面研究的数据分析、前瞻性队列研究的验证以及 MR 研究的因果推断, 本研究为 CVD 的预防和控制提供一定的科学依据。未来的研究值得进一步探索 WWI 在不同种族和地区人群中的适用性, 以及其与 CVD 及全因死亡风险之间的潜在生物学机制。

利益冲突声明 所有作者说明无利益冲突

作者贡献声明 江靖源进行文章的构思与设计, 统计学处理, 结果的分析与解释, 撰写论文; 张靖笛进行研究的实施与可行性分析; 李刘欣、张晓雪和霍楨玉进行数据收集; 刘义民进行数据整理; 刘甜甜和李博进行论文的修订; 吴寿岭负责文章的质量控制及审校; 黄喆对文章整体负责、监督管理

本主题国内外已有的结论

- 肥胖是 CVD 及全因死亡的独立危险因素。

本文特色与见解

- 通过多种研究设计证明肥胖指标 WWI 与 CVD 及全因死亡风险存在稳健的正向关联。
- MR 结果提供了高质量的因果讨论, 为 WWI 作为复合指标的合理性提供遗传学层面的支持。

参考文献

- [1] Yanovski JA. Obesity: trends in underweight and obesity: scale of the problem[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(1): 5-6.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD Risk C). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults[J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2627-2642.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10026): 1377-1396.
- [4] Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity[J]. Metabolism, 2019, 92: 6-10.
- [5] Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. Circ Res, 2020, 126(11): 1477-1500.
- [6] Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, et al. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives[J].

- Metabolism, 2019, 92: 121-135.
- [7] Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C375-C391.
- [8] Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3388-3403.
- [9] Lv Y, Zhang Y, Li X, et al. Body mass index, waist circumference, and mortality in subjects older than 80 years: a Mendelian randomization study[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(24): 2145-2154.
- [10] Antonopoulos AS, Oikonomou EK, Antoniadis C, et al. From the BMI paradox to the obesity paradox: the obesity-mortality association in coronary heart disease[J]. *Obes Rev*, 2016, 17(10): 989-1000.
- [11] Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity paradox does exist[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 Suppl 2(Suppl 2): S276-281.
- [12] Clark AL, Fonarow GC, Horwich TB. Waist circumference, body mass index, and survival in systolic heart failure: the obesity paradox revisited[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(5): 374-380.
- [13] Park Y, Kim NH, Kwon TY, et al. A novel adiposity index as an integrated predictor of cardiometabolic disease morbidity and mortality[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16753.
- [14] Kim NH, Park Y, Kim NH, et al. Weight-adjusted waist index reflects fat and muscle mass in the opposite direction in older adults[J]. *Age Ageing*, 2021, 50(3): 780-786.
- [15] Tian X, Chen S, Wang P, et al. Insulin resistance mediates obesity-related risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 289.
- [16] Fang H, Xie F, Li K, et al. Association between weight-adjusted-waist index and risk of cardiovascular diseases in United States adults: a crosssectional study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 435.
- [17] Han Y, Shi J, Gao P, Zhang L, et al. The weight-adjusted-waist index predicts all-cause and cardiovascular mortality in general US adults[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2023, 78: 100248.
- [18] Wu S, Huang Z, Yang X, et al. Prevalence of ideal cardiovascular health and its relationship with the 4-year cardiovascular events in a northern Chinese industrial city[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(4): 487-493.
- [19] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [20] Zhu D, Society C. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *Chin J Endocr Metab*, 2021, 37: 311-398.
- [21] 邓佳玲, 丁雄, 陈翔华等. 2006—2020年开滦18~44岁青年人群心血管病流行趋势[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2025, 33(3): 258-266.
- [22] Yang L, Yue Q, Fang F, et al. Effect of dual residual risk of cholesterol and inflammation on all-cause mortality in patients with cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 96.
- [23] Bowden J, Del Greco MF, Minelli C, et al. Improving the accuracy of two-sample summary-data Mendelian randomization: moving beyond the NOME assumption[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(3): 728-742.
- [24] Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data[J]. *Genet Epidemiol*, 2013, 37(7): 658-665.
- [25] Xu T, Wang S, Zhao L, et al. A two-sample Mendelian randomization study on the relationship of body weight, body mass index, and waist circumference with cardiac arrest[J]. *World J Emerg Med*, 2025, 16(2): 129-135.
- [26] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [27] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [28] Silveira EA, Kliemann N, Noll M, et al. Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: an integrative review of the epidemiological evidence[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(1): e13088.
- [29] Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadis C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2025, 32(3): 184-220.
- [30] Wang L, Zhou B, Zhao Z, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004-18[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 53-63.
- [31] Kilfoyle KA, Vitko M, O'Connor R, et al. Health literacy and women's reproductive health: a systematic review[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2016, 25(12): 1237-1255.
- [32] Chen H, Li M, Zhang Y. Educational attainment and male-female health-survival paradox among older adults in China: a nationally representative longitudinal study[J]. *BMC Geriatr*, 2025, 25(1): 112.
- [33] Ross CE, Masters RK, Hummer RA. Education and the gender gaps in health and mortality[J]. *Demography*, 2012, 49(4): 1157-1183.
- [34] Kivimäki M, Pentti J, Ferrie JE, et al. Work stress and risk of death in men and women with and without cardiometabolic disease: a multicohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9): 705-713.
- [35] Tomiyama AJ. Stress and obesity[J]. *Annu Rev Psychol*, 2019, 70: 703-718.
- [36] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): e984-e1010.
- [37] Wildman RP, McGinn AP, Lin J, et al. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs. metabolic abnormalities[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(4): 853-860.
- [38] Song Z, Zhong X, Li M, et al. 1-MNA ameliorates high fat diet-induced heart injury by upregulating Nrf2 expression and inhibiting NF- κ B in vivo and in vitro[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 721814.
- [39] Cybulska AM, Rachubińska K, Szkup M, et al. Serum levels of proinflammatory cytokines and selected bioelements in perimenopausal women with regard to body mass index[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(23): 25025-25037.
- [40] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1752-1761.
- [41] Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 104(22): 2673-2678.
- [42] Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(4): 1381-1478.
- [43] Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function[J]. *Curr Obes Rep*, 2016, 5(4): 424-434.
- [44] Spratlen MJ, Perera FP, Lederman SA, et al. The association between perfluoroalkyl substances and lipids in cord blood[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(1): 43-54.
- [45] Wiklund P, Toss F, Weinhall L, et al. Abdominal and gynecoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11): 4360-4366.