

非高密度脂蛋白胆固醇与早发心血管疾病研究

杨爽¹ 刘晓莹²

(1.华北理工大学 2.唐山工人医院)

摘要: 动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 仍是全球范围内致死率和致残率的主要原因, 近年来, ASCVD 发病趋于年轻化, 早发 ASCVD 占整个 ASCVD 人群中占比估计为 20%, 带来了严重的医疗资源及社会经济的负担。非高密度脂蛋白胆固醇 Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, non-HDL-C) 包括了较多的致动脉粥样硬化脂蛋白胆固醇, 目前国内外研究发现 non-HDL-C 对早发 ASCVD 的发病预测价值较高, 部分研究表明 non-HDL-C 预测价值甚至超过传统血脂指标, 现就其研究进展做一综述。

关键词: 非高密度脂蛋白胆固醇; 早发心血管疾病; 危险因素

Abstract: Atherosclerotic cardiovascular disease is among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. In recent years, the incidence of ASCVD tends to be younger, premature ASCVD accounts for an estimated 20% of the entire ASCVD population. It brings serious medical resources and social and economic burden. Non-high-density lipoprotein cholesterol includes more atherogenic lipoprotein cholesterol. At present, domestic and foreign studies have found that non-HDL-C has a higher predictive value for the incidence of early-onset ASCVD. Some studies have shown that the predictive value of non-HDL-C is even higher than that of traditional blood lipid indicators. This article will review its research progress.

Key words: non-HDL-C premature ASCVD risk factor

引言: 目前动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 包括冠心病, 心肌梗死, 卒中等是城乡居民死亡的主要原因, 也是导致残疾的主要原因。尽管近几年来在 ASCVD 的预防和治疗方面都取得了巨大进展, 然而 ASCVD 的患病人数仍在不断增加。根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》显示: 2019 年心血管疾病占农村死因的 46.74%, 占城市死因的 44.26%^[1]。ASCVD 危险因素主要包括血脂异常、高血压、高血糖、肥胖、吸烟等。随着居民生活水平提高, 不健康的饮食习惯及生活方式盛行的背景下, 心血管疾病的危险因素也在不断增加。

心血管疾病的发生发展出现了年轻化趋势, 在较年轻的人群(18-50 岁)中, 心血管疾病的发病率在同一时期内稳定或有所增加, 50 岁以上的成年人心血管疾病发病率呈现出下降趋势。ASCVD 年轻化所带来的医疗资源及社会经济负担日益加重, 因此, 早期识别早发 ASCVD 的发病机制, 并进行有效的干预, 将有利于降低 ASCVD 的发生发展, 提高居民的生活质量。

近些年来有研究表明, 与经典 ASCVD 危险因素及降脂治疗的主要干预靶点低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)不同, non-HDL-C 包括所有富含甘油三酯的脂蛋白, 它们有一定的促动脉粥样硬化作用, 有研究表明 non-HDL-C 在 ASCVD 风险评估方面与 LDL-C 相比效果相同甚至优于后者^[2-3]。本综述拟通过回顾以往的研究简述国内外关于 non-HDL-C 与早发 ASCVD 的相关研究情况。

1.1 Non-HDL-C 与 LDL-C 比较

血脂异常与 ASCVD 风险增加显著相关, 并且血脂异常与 ASCVD 之间的关系已经得到了充分的证实。临床试验表明, 降脂治疗是 ASCVD 一级和二级预防的重要策略, 降低 LDL-C 水平可以减少心血管事件的发病率, 同时 LDL-C 已经被推荐为 ASCVD 患者血脂管理的主要治疗目标。低密度脂蛋白(LDL)是主要的致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒, 在常规的临床实践中, LDL-C 的计算公式为“(总胆固醇(Total cholesterol, TC) - HDL-C - TG/2.2) mmol/L”(Friedewald 方程), Friedewald 方程被用来估计 LDL-C 是有局限性的, 需要在禁食状态下测量且不适用于甘油三酯 > 400 mg/dL 的患者。Non-HDL-C 是一种衡量致动脉粥样硬化脂蛋白中胆固醇含量的指标, 但它不能反映颗粒的数量, 计算方式为“TC - HDL-C”。与 LDL-C 相比, Non-HDL-C 具有包括残余胆固醇和不受甘油三酯变异性影响的优势。在高甘油三酯血症患者、非空腹样本以及 LDL 浓度极低的人群中, Non-HDL-C 比 LDL-C 更加准确。近些年来, 许多国内外研究及指南逐渐将 Non-HDL-C 作为预测 ASCVD 风险的重要指标。流行病学研究表明, 高水平的 TC、LDL-C 和 Non-HDL-C 是冠心病的重要血脂相关危险因素。国家脂质协会专家小组得出结论, 非高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高是动脉粥样硬化的根本原因, 因为它们升高的关键过程导致了大多数临床冠心病事件^[4]。在血脂管理上 Non-HDL-C 同等重要。2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会管理指南^[5]明确将

Non-HDL-C 作为降脂治疗的第二目标。截至目前, 美国和欧洲的血脂指南仍将 LDL-C 作为血脂控制的首要目标, 而将 Non-HDL-C 作为次要目标。最新的 2019 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会指南^[6]进一步对 LDL-C 和 Non-HDL-C 的目标值进行了调整。推荐 LDL-C < 1.4 mmol/L (或 LDL-C 降低幅度 > 50%) 作为对心血管风险极高危患者血脂控制的首要目标, Non-HDL-C < 2.2 mmol/L 作为次要目标。同时, 指南中还明确提出对于较低的 LDL-C 水平、糖尿病以及甘油三酯极高的患者, 需要常规检测 Non-HDL-C 对 ASCVD 进行风险预测评估。由此可见, Non-HDL-C 在近年来的指南中得到了更多的重视。目前, 临床实践指南建议 LDL-C < 70 mg/dl 作为 ASCVD 高危患者的血脂控制指标, 然而在临床实践中, 尽管使用最大耐受性的他汀类药物和较新的降脂药物降低 LDL-C 水平并不能使冠心病高危人群的风险正常化, 许多人仍然经历心血管事件的发生发展^[7], 这可能与甘油三酯或富含甘油三酯的脂蛋白中的胆固醇含量有关。在弗雷明汉心脏研究(Framingham Heart Study, FHS)中同时分析 LDL-C 和 non-HDL-C 两个指标, 入组人群包括男性 2693 例和女性 3101 例, 对 non-HDL-C 水平进行调整后, LDL-C 的提高并不引起冠状动脉粥样硬化性心脏病发病风险的增加。但调整 LDL-C 水平后, 随着 non-HDL-C 水平的提高会引起冠状动脉粥样硬化性心脏病风险的增加, 提示相比于 LDL-C, non-HDL-C 水平对于冠状动脉粥样硬化性心脏病的预测价值更大。虽然 non-HDL-C 的临床应用价值逐渐被证实和认可, 相比于 LDL-C, 目前针对 non-HDL-C 的研究仍较少, 需要更多的研究来探讨其科研和临床价值。

1.2 Non-HDL-C 与早发 ASCVD

早发 ASCVD 被定义为男性在 55 岁, 女性在 65 岁之前发生的 ASCVD^[8]。目前国内外相关研究证实 non-HDL-C 水平增加与早发 ASCVD 的发病风险呈正相关。Gil Harari 等人^[9]对 4832 例中年健康男性进行了长达 22 年的随访, 研究表明基线水平较高的 non-HDL-C 水平与心血管疾病死亡风险增加显著相关, Loukianos S. Rallidis 等人的病例对照研究表明 Non-HDL-C 是青年心肌梗死的有效预测指标^[10]。美国一项对 28024 名平均年龄为 45 岁或以上女性健康人员的研究^[11]显示, 在 < 55 岁的女性中, non-HDL-C 与 ASCVD 的发病风险有关风险比 1.67 (95% 置信区间 1.36, 2.04)。以上研究均可表明 non-HDL-C 水平增加与早发 ASCVD 风险增加显著相关。Stefan Blankenberg 等人利用建立的长期风险评估模型对 non-HDL-C 水平与 ASCVD 做出进一步的研究^[12], 结果表明 non-HDL-C 水平升高不仅与 10 年 ASCVD 风险增加相关, 同时与个体未来 30 年患 ASCVD 的长期概率风险增加有关。随着 non-HDL-C 水平升高, 45 岁以下的人患心血管疾病的长期风险最高。non-HDL-C $\geq$ 5.7 mmol/L 与 non-HDL-C < 2.6 mmol/L 者相比, 男性和女性未来 30 年内发生 ASCVD 的风险分别是 4.6 倍和 4.3 倍。此外, 他们提出尽早干预 non-HDL-C 可显著降低心血管风

险,越早干预获益越大。Karol M. Pencina 等人对 2516 名年龄在 25 至 40 岁之间、没有心血管疾病和糖尿病的弗雷明翰后代的研究^[13]显示, non-HDL-C $\geq$ 160 mg/dl 的人中, 80%在随后 25 年的测试中仍大于等于 160 mg/dl, non-HDL-C<130 mg/dl 的患者中, 88%的患者仍低于 160 mg/dl。并且 Karol M. Pencina 等人指出青年时期 non-HDL-C 水平高的人在将来 25 年患心血管疾病的风险为 22.6%, 而 non-HDL-C 水平低的人在将来 25 年患心血管疾病的风险为 6.4%。此研究表明年轻人的血脂水平轨迹在较长时间内趋于稳定, 年轻时 non-HDL-C 水平高低与未来 ASCVD 风险是否增加有至关重要的关系。因此年轻人早期进行血脂监测是有必要的, 这将确定大多数终生血脂水平高的人, 对其进行干预将有利于降低 ASCVD 的发病风险。也有研究表明假设一生中 non-HDL-C 水平降低 50%, 75 岁前发生心血管病的风险显著降低。尽管所有年龄段人群均能从中获益, 其中年轻人群获益最大。然而最近的胆固醇治疗指南建议根据预测 10 年绝对风险 (10-year absolute risk AR10) 来选择患者接受他汀类药物^[14]。除了建议一级预防外, 他汀类药物还适用于患有糖尿病和 LDL-C 水平至少 190 mg/dL 的成年人, 2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会指南建议 AR10 至少为 7.5% 的成年人服用他汀类药物。2018 年 ACC/AHA 的最新报告建议^[15], 如果患者有风险增加因素, 他汀类药物可考虑作为无糖尿病和 AR10 临界患者 (5.0%~7.4%) 的一级预防。在这些风险增强因素中, 低密度脂蛋白-C 水平至少为 160 mg/dL。Ciaran N. Kohli-Lynch 等人评估了将他汀类药物预防性治疗资格从标准治疗扩大到 ASCVD 边缘风险 (AR10, 5.0%~7.4%) 和 LDL-C 水平高的患者的成本-效果^[16], 结果显示对于 ASCVD 边缘风险 (AR10, 5.0%~7.4%) 和 LDL-C 水平在 160 mg/dL 或更高的患者, 他汀类药物可以产生与治疗 LDL-C 水平较低的高风险患者相似的终生健康益处, 并可以节省医疗费用。

1.3 ASCVD 的年轻化趋势

随着经济和生活水平提高, 生活方式的改变, 高血压、糖尿病、吸烟、肥胖等心血管危险因素更趋向于年轻人, 年轻人 (18~45 岁) 在过去 20 年中形成了越来越不健康的危险因素, 包括肥胖、不良饮食和缺乏体育活动。与老年人相比, 年轻人中越来越多的证据表明, 心血管疾病的发病趋势在过去几十年里一直在增加或停滞不前目前的观察预测, 随着年龄的增长, 这一年轻群体中将出现新的心血管疾病流行同时全球年轻人的心血管疾病发病率也越来越高^[17]。根据中国卫生部的流行病学调查数据, 中国每年死于冠心病的人数估计在 100 万以上。此外, 35~55 岁男性的死亡人数迅速增加。一项法国研究也表明, 2004 年至 2014 年收集的全国数据显示, 在 65 岁以下的人群中女性心肌梗死的住院率增加 12%, 男性心肌梗死住院率保持不变。相比之下, 在 65 岁以上的人群中, 女性住院率下降了 17%, 男性住院率下降了 14%^[18]。随着早发冠心病的患病率增加, 年轻冠心病患者的医疗费用大幅增加, 严重增加了家庭和社会的经济负担。对于年轻人而言, 发生心血管疾病使其“带病生存”时间延长, 严重降低其生活质量, 缩短健康寿命。同时, 早发心血管疾病导致的过早死亡人数也在逐渐增加。此外, ASCVD 的危险因素也趋向于年轻化, 但高血脂、以及高血压和血糖水平在老年人中比年轻人更常见, 因为这些危险因素往往随着年龄的增长而积累和增加。相比之下, 吸烟和肥胖在年轻人中比在老年人中更常见。在过去的 40 年里, 全球年龄调整后的肥胖率增加了近三倍, 男性从 3.2% 上升到 10.8%, 女性从 6.4% 上升到 14.9%。1980 至 2013 年间, 发达国家儿童超重或肥胖的比例从 16% 上升到 23%, 发展中国家从 8% 上升到 10%^[19]。大量研究表明与过去 20 年来全球中老年人心血管健康状况的普遍改善形成对比, 年轻人出现越来越不健康的心血管风险状况。因此, 以年轻人为目标, 进行心血管疾病的初级预防是有必要的。

1.4 展望

目前血脂与 ASCVD 的相关研究众多, 主要研究目标还是已确定为降脂治疗的主要靶点 LDL-C, 研究人群主要为中老年人。然而目前众多研究表明 LDL-C 水平降至目标水平后, 仍存在 ASCVD 的残余风险, 有研究显示这可能与残余致动脉粥样硬化脂蛋白相关。此外, 年轻人 ASCVD 的发病率逐年增加。目前许多研究证明

non-HDL-C 水平增加与早发 ASCVD 的发病风险增加显著相关, 国外的研究主要来自弗雷明翰队列, 研究发现 non-HDL-C 与 ASCVD 的发病风险相关, 随着 non-HDL-C 水平增高, ASCVD 的发病风险也增加, 许多研究的亚组分析也得出相同的结论, 但他们的研究都有同样的局限性, 即研究对象在随访终止时均已超过早发 ASCVD 的年龄标准范围。Kohli-Lynch 等人通过数学建模研究发现对年轻人早期给予他汀类药物治疗后, 可以减少远期医疗费用的支出, 具有更高的成本效益比。目前国内相关文章少见, 尚没有专门针对早发人群的相关研究。为了降低 ASCVD 的发病风险, 仍需要更多的研究来探讨其科研和临床价值。

结束语:

早期筛查、鉴定和处理升高的非高密度脂蛋白胆固醇水平可能是减轻成年心脏病负担的重要目标。目前的观察预测, 随着年龄的增长, 这一年轻群体中将出现新的心血管疾病流行。关于年轻人心血管疾病的数据很少, 由于该人群中心血管疾病的绝对数较低, 因此估计与较宽的置信区间相关。因此需要更多的数据 (特别是各种研究之间的协调数据), 以确定年轻人显性心血管疾病的流行病学和趋势。

参考文献:

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [2] Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*. 2007;298(7):776-785. doi:10.1001/jama.298.7.776
- [3] Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112(22):3375-3383. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532499
- [4] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J Clin Lipidol*. 2015;9(2):129-169. doi:10.1016/j.jacl.2015.02.003
- [5] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025] [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 22;66(24):2812]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-2934. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002
- [6] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- [7] Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. doi:10.1007/s11883-011-0219-7
- [8] Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr;16(2):121-37. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d. PMID: 19287307.
- [9] Harari G, Green MS, Magid A, Zelber-Sagi S. Usefulness of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality in Men in 22-Year Follow-Up. *Am J*

(下转第 35 页)

(上接第 33 页)

Cardiol. 2017;119(8):1193–1198. doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.008

[10] Rallidis LS, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Sinos L, Stefanadis C, Kremastinos DT. Non-high density lipoprotein cholesterol is the best discriminator of myocardial infarction in young individuals. *Atherosclerosis*. 2005;179(2):305–309. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.022

[11] Dugani SB, Moorthy MV, Li C, et al. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers With Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA Cardiol*. 2021;6(4):437–447. doi:10.1001/jamacardio.2020.7073

[12] Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium [published correction appears in *Lancet*. 2019 Dec 6;:] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):32]. *Lancet*. 2019;394(10215):2173–2183. doi:10.1016/S0140-6736(19)32519-X

[13] Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):70–79. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.047

[14] US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [published correction appears in *JAMA*. 2020 Feb 18;323(7):669] [published correction appears in *JAMA*. 2020 Feb 18;323(7):669–670]. *JAMA*. 2016;316(19):1997–2007. doi:10.1001/jama.2016.15450

[15] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3237–3241]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003

[16] Kohli-Lynch CN, Bellows BK, Thanassoulis G, et al. Cost-effectiveness of Low-density Lipoprotein Cholesterol Level-Guided Statin Treatment in Patients With Borderline Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):969–977. doi:10.1001/jamacardio.2019.2851

[17] Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):230–240. doi:10.1038/nrcardio.2017.154

[18] Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 2019; 139:1047 – 56.

[19] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published correction appears in *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746]. *Lancet*. 2014;384(9945):766–781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8

作者简介 杨爽, 女, 汉族, 1996 年 1 月, 河北唐山, 研究生学历, 华北理工大学硕士在读, 心血管内科专业, 主要从事于血脂与心血管疾病的相关研究, 住院医师

通讯作者 刘晓堃 男 汉族 1970 年 6 月 河北唐山 博士研究生 心血管系统疾病