

## 低密度脂蛋白胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 与老年人心血管疾病发生的关系研究

米洁

(郑州市第二人民医院 中医老年病科, 河南 郑州 450000)

**摘要:** 目的 研究低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 和载脂蛋白 B (ApoB) 与老年人心血管疾病发生的关系。方法 本研究使用的数据来自 2017—2018 年 (基线) 在郑州市第二人民医院进行体检和普筛筛查的患者。根据其随访 5 年内是否出现动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD), 分为病例组 ( $n=32$ ) 和对照组 ( $n=314$ )。对比两组的基本资料, 病史、LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 水平。使用 Logistic 回归分析 ASCVD 发病的相关因素。对 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 进行分层 Logistic 回归分析。结果 病例组罹患高血压和慢性肾脏病的比例显著高于对照组, 病例组 non-HDL-C 和 ApoB 的水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。在调整年龄、性别、高血压、慢性肾脏病的混杂因素后, 多因素 Logistic 回归分析发现年龄 (调整后  $\hat{OR}=1.23$ , 95%CI=1.07~1.89,  $P=0.004$ )、男性 (调整后  $\hat{OR}=2.11$ , 95%CI=1.34~3.30,  $P=0.015$ )、LDL-C (调整后  $\hat{OR}=1.20$ , 95%CI=1.02~3.23,  $P<0.001$ )、non-HDL-C (调整后  $\hat{OR}=1.26$ , 95%CI=1.14~3.11,  $P<0.001$ )、ApoB (调整后  $\hat{OR}=1.45$ , 95%CI=1.04~3.05,  $P<0.001$ ) 为 ASCVD 发病相关因素。与 LDL-C<2.86 mmol/L 的人群相比, LDL-C $\geq$ 3.52 mmol/L 的人群罹患 ASCVD 的风险增高 1.24 倍 (95%CI=1.03~2.05,  $P=0.012$ ); 与 non-HDL-C<3.54 mmol/L 的人群相比, non-HDL-C $\geq$ 4.24 mmol/L 的人群罹患 ASCVD 的风险增高 1.27 倍 (95%CI=1.08~1.56,  $P=0.015$ ); 与 ApoB<1.87  $\mu$ mol/L 的人群相比, ApoB $\geq$ 2.27  $\mu$ mol/L 的人群罹患 ASCVD 的风险增高 1.53 倍 (95%CI=1.1~2.23,  $P=0.001$ )。结论 ApoB、non-HDL-C 和 LDL-C 对 ASCVD 风险增加的影响依次增大。对于具有 ASCVD 风险因素的人, 即使 LDL-C 浓度正常, 测量 ApoB 能更好地评估 ASCVD 风险提供有用的信息。

**关键词:** 低密度脂蛋白; 非高密度脂蛋白; 载脂蛋白 B; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

**中图分类号:** R54

胆固醇浓度与动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 之间的关系已研究多年。低密度脂蛋白是胆固醇的主要形式, 被认为是导致 ASCVD 的重要风险因素。然而, 即使将低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 降低到正常浓度, ASCVD 的风险依然存在<sup>[1-2]</sup>。其他形式的胆固醇, 如非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 和载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 与 ASCVD 相关, 这些胆固醇已被纳入当前的全球胆固醇指南<sup>[3]</sup>。non-HDL-C 浓度的计算方法是从总胆固醇中减去高密度脂蛋白胆固醇的浓度, 包括极低密度脂蛋白-胆固醇、中密度脂蛋白胆固醇、残余颗粒、脂蛋白 (a) [Lp(a)] 和 LDL-C<sup>[4]</sup>。这些物质在动脉粥样硬化的演变过程中都发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。

ApoB 是存在于极低密度脂蛋白、中等密度脂蛋白、LDL-C 和 Lp(a) 中的主要蛋白质。这些脂蛋白颗粒中的每一种都包含一种 ApoB 蛋白; 因此, 测量 ApoB 的浓度就表明了含 ApoB 脂蛋白的数量<sup>[6]</sup>。根据 2019 年 ESC/ECS 指南, 在进行风险评估时, 尤其是在甘油三酯水平较高、糖尿病、肥胖或 LDL-C 浓度很低的人群中, 推荐使用 ApoB, 而非 non-HDL-C<sup>[3]</sup>。有研究表明, non-HDL-C 和 ApoB 作为 ASCVD 的血脂标志物更具优势<sup>[7-8]</sup>, 当 LDL-C 很低或仅在特定患者群体中使用, 推荐使用这两种指标。

基于此, 本研究旨在探究和分析 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 与 ASCVD 疾病发生的相关性, 为 ASCVD 患者早期发现与筛查提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究使用的数据来自 2017—2018 年（基线）在郑州市第二人民医院进行体检和普通筛查的患者。所有参与者都对基线数据和生物样本提供了知情同意书，并接受了访谈和体检。

纳入标准：①所有参与者均为 40—70 岁的成年人；②临床资料完整，包括年龄、性别、既往史、ASCVD 家族史、目前的降脂治疗、目前的吸烟状况以及肌酐、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯（TG）和 ApoB 的浓度等信息。

排除标准：①已经存在 ASCVD，ASCVD 包括心肌梗死、冠状动脉疾病、外周动脉疾病和中风。早发 ASCVD 指男性发病年龄小于 55 岁，女性发病年龄小于 65 岁。②正在接受降脂治疗。③不接受随访，不配合研究。

### 1.2 研究方法

①基本信息：在医院系统的电子病历记录中获得患者的基本信息，如年龄、性别、人口统计学、既往病史、家族史、用药史等。肾小球滤过率（eGFR）采用慢性肾脏病-流行病学协作组（CKD-EPI）公式计算， $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  即为慢性肾脏病。②采血和实验室分析：所有受试者均经过 12 h 空腹后采集肘静脉血 2 mL。③总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、LDL-C 和 ApoB 的浓度使用 Advia2400 全自动生化仪（西门子，美国纽约州纽约市）和西门子专用试剂进行测量。non-HDL-C 浓度的计算方法是从总胆固醇

浓度减去高密度脂蛋白胆固醇浓度。ApoB 浓度仅在初步列入研究对象时（2017—2018 年）进行了测定，该随访期被设定为基线。④对这些研究对象进行随访，发生 ASCVD 的患者为病例组，未发生 ASCVD 的研究对象为对照组。

### 1.3 统计学方法

所有数据均使用 Microsoft Excel 2016（美国华盛顿州雷德蒙德微软公司）和 SPSS.25.0（美国伊利诺伊州芝加哥 SPSS 公司）进行分析。不符合正态分布的资料以中位数（四分位数） $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示，比较用 Mann-Whitney  $U$  检验。计量资料以百分率（%）表示，比较用  $\chi^2$  检验。计算出的风险比带有 95% 置信区间（CI）和相关的  $P$  值。计算 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 浓度导致 ASCVD 的调整危险比（调整  $\hat{OR}$ ）。根据 3 种血脂指标中每种指标的分层情况进一步分析  $\hat{OR}$ 。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

在 346 名参与者中，有 32 人（9.25%）在 5 年的随访期间出现了 ASCVD，为病例组，未出现 ASCVD 的研究对象为对照组（ $n=314$ ）。随访时间的中位数（四分位数间距）为 55（53，67）个月。如下表 1 所示，病例组罹患高血压和 CKD 的比例显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。病例组 non-HDL-C 和 ApoB 的水平显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表 1 两组一般资料比较

研究变量	病例组( $n=32$ )	对照组( $n=314$ )	$F/\chi^2$	$P$
年龄 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{岁}]$	63 (52,68)	55 (50,65)	0.508	<0.001
性别 $[n(\%)]$				
男	18(56.25)	168(53.50)	0.028	0.977
女	14(43.75)	146(46.50)		
高血压 $[n(\%)]$	11(34.38)	68(21.66)	5.392	<0.001
糖尿病 $[n(\%)]$	5(15.63)	38(12.10)	0.839	0.731
现在抽烟 $[n(\%)]$	7(21.88)	67(21.34)	0.701	0.839
CKD $[n(\%)]$	3(9.38)	14(4.46)	2.939	0.022
家族史 $[n(\%)]$	2(6.25)	15(4.78)	0.789	0.811
LDL-C $[M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}]$	3.25 (2.52,3.98)	3.15 (2.65,3.72)	0.938	0.068
non-HDL-C $[M(P_{25}, P_{75}), \text{mmol/L}]$	3.99 (3.45,4.68)	3.85 (3.32,4.44)	4.302	0.002
ApoB $[M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{mol/L}]$	2.17 (1.82,2.56)	2.04 (1.75,2.40)	6.382	0.001

### 2.2 ASCVD 发病相关因素的 Logistic 回归分析

针对 3 种血脂指标 (LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB) 和其他混杂变量, 包括性别、年龄、高血压、糖尿病、慢性肾脏病、吸烟状况和早发性 ASCVD 家族史, 分别进行了单变量和多变量 Logistic 回归分析。首先进行单因素 Logistic 回归分析多种因素与冠心病 (单变量模型, 模型 1)。多因素 Logistic 回归分析是在单因素的基础上对有差异的因素校正后进行的分析 (多变量模型,

模型 2), 调整的因素包括年龄、性别、高血压、CKD 和 3 个血脂指标。结果如表 2 所示, 该研究发现年龄 (调整后  $\hat{OR}=1.23$ , 95%CI=1.07~1.89,  $P=0.004$ )、男性 (调整后  $\hat{OR}=2.11$ , 95%CI=1.34~3.30,  $P=0.015$ )、LDL-C (调整后  $\hat{OR}=1.20$ , 95%CI=1.02~3.23,  $P<0.001$ )、non-HDL-C (调整后  $\hat{OR}=1.26$ , 95%CI=1.14~3.11,  $P<0.001$ )、ApoB (调整后  $\hat{OR}=1.45$ , 95%CI=1.04~3.05,  $P<0.001$ ) 为 ASCVD 发病相关因素。

表 2 ASCVD 发病相关因素的 Logistic 回归分析

研究变量	单变量模型			多变量模型		
	$\hat{OR}$	95%CI	$P$	校正后 $\hat{OR}$	95%CI	$P$
年龄	1.20	1.07~1.84	0.002	1.23	1.07~1.89	0.004
男性	2.24	1.93~3.39	0.005	2.11	1.34~3.30	0.015
高血压	1.34	1.04~3.23	0.002	1.34	0.84~3.23	0.098
糖尿病	1.48	0.38~4.56	0.858	-	-	-
现在抽烟	2.34	0.87~5.34	0.632	-	-	-
CKD	2.12	1.03~4.23	0.012	2.12	0.93~4.23	0.167
家族史	1.56	0.89~4.32	0.283	-	-	-
LDL-C	1.52	1.02~3.23	<0.001	1.20	1.02~3.23	<0.001
non-HDL-C	1.96	1.34~3.39	<0.001	1.26	1.14~3.11	<0.001
ApoB	2.05	1.04~4.05	<0.001	1.45	1.04~3.05	<0.001

### 2.3 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 的多元 Logistic 回归分析

按每种血脂指标的三等分进行分组, 与最低三等分相比, 3 种血脂最高三等分对 ASCVD 的校正  $\hat{OR}$  分别为: 与 LDL-C<2.86 mmol/L 的人群相比, LDL-C $\geq$ 3.52 mmol/L 的人群罹患 ASCVD 的风险增高 1.24 倍 (95%CI=1.03~2.05,  $P=0.012$ ); 与 non-HDL-C<3.54 mmol/L 的人群相比, non-HDL-C $\geq$ 4.24 mmol/L 的人群罹患 ASCVD 的风险增高 1.27 倍 (95%CI=1.08~1.56,  $P=0.015$ ); 与 ApoB<1.87  $\mu$ mol/L 的人群相比, ApoB $\geq$ 2.27  $\mu$ mol/L 的人群罹患 ASCVD 的风险增高 1.53 倍 (95%CI=1.1~2.23,  $P=0.001$ )。

表 3 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 的多元 Logistic 回归分析

研究变量	多变量模型		
	校正 $\hat{OR}$	95%CI	$P$
年龄	1.23	1.07~1.89	0.004
男性	2.11	1.34~3.30	0.015
LDL-C			
<2.86 mmol/L (参考)	-	-	-
2.86~3.52 mmol/L	1.32	0.93~3.23	0.054
>3.52 mmol/L	1.24	1.03~2.05	0.012
non-HDL-C			
<3.54 mmol/L (参考)	-	-	-
3.54~4.24 mmol/L	1.07	0.76~1.34	0.235
>4.24 mmol/L	1.27	1.08~1.56	0.015
ApoB			
<1.87 $\mu$ mol/L (参考)	-	-	-
1.87~2.27 $\mu$ mol/L	1.14	0.89~2.34	0.382
>2.27 $\mu$ mol/L	1.53	1.1~2.23	0.001

## 3 讨论

non-HDL-C 和 ApoB 是管理血液中胆固醇的重要指标, 因为它们代表了 LDL-C 和其他导致心血管疾病的胆固醇。然而, 这些指标被视为次要指标, LDL-C 仍是临床实践中血脂异常的主要指标。大多数人的 LDL-C、non-HDL-C、ApoB 浓度具有良好的相关性, 但是高甘油三酯血症、糖尿病和代谢综合征患者的相关性则不尽相同<sup>[9]</sup>。

non-HDL-C 和载脂蛋白胆固醇会随着 LDL-C 以外的胆固醇增加而增加, 即使胆固醇水平正常, 当颗粒数量较多时, 载脂蛋白胆固醇也会增加。不一致性分析一致表明, ASCVD 风险随脂质颗粒数量及其替代物而变化, 而不是随脂质胆固醇浓度而变化<sup>[10]</sup>。众所周知, 尽管 LDL-C 并未增加, 但

糖尿病患者的低密度脂蛋白颗粒似乎比其他患者更小、更多<sup>[11]</sup>，这意味着糖尿病患者的 ApoB 浓度更高。

本研究分析了前瞻性队列数据，比较了 3 种血脂标志物（non-HDL-C、LDL-C 和 ApoB）与 5 年 ASCVD 风险的关系。最近的临床指南认为，无论血脂浓度如何，大多数糖尿病患者都有高或极高的 ASCVD 风险<sup>[12]</sup>。为了调整包括糖尿病在内的混杂因素，笔者进行了一项多变量分析，其中包括所有已知与 ASCVD 相关的因素。当考虑到其他变量时，LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 的浓度与 5 年心血管事件发生的较高风险显著相关。ApoB 的每 1-SD 的调整  $\hat{O}R$  最高，其次是 non-HDL-C 和 LDL-C。这反映了 ApoB 浓度在预测 ASCVD 方面的重要性，而与 LDL-C 浓度无关。对于 LDL-C 浓度明显正常的人，如果他们有其他导致 ASCVD 的危险因素，建议进行 ApoB 检测。有研究对 ASCVD 中的这 3 种血脂标志物进行了比较；然而，确定 ASCVD 最有效的标志物是一项挑战。一些研究表明 ApoB 可能并不优于 non-HDL-C 和 LDL-C<sup>[13-14]</sup>，而最近的其他研究则表明 ApoB 是预测 ASCVD 的优越标志物<sup>[15-16]</sup>。本研究中，在调整性别、年龄、高血压、CKD 后，载脂蛋白 B 每 1-SD 的调整后  $\hat{O}R$  最高，为 1.45（95%CI=1.04~3.05,  $P<0.001$ ），non-HDL-C 的调整后  $\hat{O}R$  为 1.26（95%CI=1.14~3.11,  $P<0.001$ ），而 LDL-C 的调整后  $\hat{O}R$  最低，为 1.20（95%CI=1.02~3.23,  $P<0.001$ ）。

在单变量 Logistics 回归分析中，高血压和慢性肾脏病与 5 年心血管事件发生的较高风险相关，而在多变量 Logistics 回归分析中却得到了相反的结果。不一致的结果可能是由于变量之间的关联造成的。高血压和慢性肾脏病与年龄密切相关<sup>[17]</sup>；如果同时进行分析，ASCVD 的风险会增加。吸烟也是一个已知的 ASCVD 风险因素，但笔者的数据中无法确定其重要性。这可能是因为目前的吸烟状况并不能完全反映个人的吸烟史；例如，虽然受试者在调查时可能是吸烟者，但他们的吸烟的年限可能很短。相反，长期吸烟者可能在调查时已经戒烟。参与者也可能没有如实回答。对于预测 ASCVD，吸烟强度等其他因素可能比吸烟状况更适合<sup>[18]</sup>。由于本研究的分析只包括吸烟状况，因此无法对吸烟史进行进一步评估。

总之，ApoB、non-HDL-C 和 LDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素。根据本研究的数据，ApoB、non-HDL-C 和 LDL-C 对 ASCVD 风险增加的影响依次增大。对于具有 ASCVD 风险因素的人，即使 LDL-C 浓度正常，测量 ApoB 能为更好地评估 ASCVD 风险提供有用的信息。

#### 参 考 文 献

- [1] 张扬, 梁伟. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与老年动脉粥样硬化性疾病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(20): 3721-3723.
- [2] 陈林滔, 田清平, 刘梅林. 残余胆固醇预测动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(6): 492-494.
- [3] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.
- [4] 马丽洁, 赵素梅, 孙芳, 等. 致动脉粥样硬化指数及非高密度脂蛋白胆固醇联合预测血液透析患者血管通路衰竭[J]. 中国血液净化, 2023, 22(5): 384-388.
- [5] 郑卉, 程阳, 尹冬华, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油葡萄糖乘积指数及三酰甘油高密度脂蛋白胆固醇比值评估代谢综合征的价值研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 322-326, 332.
- [6] 付琳, 王敏, 李瑾. 冠心病病人载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1、胱抑素 C、血清胆红素水平变化及其与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(7): 1287-1292.
- [7] 彭鑫森, 潘广梅, 吕磊阳, 等. 载脂蛋白 B 水平在动脉粥样硬化性心脏病的评估研究进展[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(5): 469-474.
- [8] 汪奇, 刘尚全, 蒋俊兰. 非高密度脂蛋白与 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 医学信息, 2021, 34(4): 106-109.
- [9] CANTEY EP, WILKINS JT. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: an update[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2018, 25(2): 130-136.
- [10] 范雪松, 莘琳琳, 胡荣, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病相关性的研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(12): 1507-1512.
- [11] 钟玉梅, 钟雪玉, 周卫平, 等. 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化患者血清二肽基肽酶 4 和氧化低密度脂蛋白水平改变[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(2): 111-115.
- [12] 林珍, 王琦, 周艳辉, 等. 不同性别 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化指标的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1066-1070.
- [13] 张劲草, 耿坡. 检测血脂及血清 ApoB/ApoA1 比值对冠状动脉粥样硬化临床诊断意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(2):

- 322-325.
- [14] EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, ANGELANTONIO ED, GAO P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2499-2506.
- [15] MARSTON NA, GIUGLIANO RP, MELLONI GEM, et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: distinguishing between particle concentration, type, and content[J]. JAMA Cardiol, 2022, 7(3): 250-256.
- [16] LANGLOIS MR, CHAPMAN MJ, COBBAERT C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM[J]. Clin Chem, 2018, 64(7): 1006-1033.
- [17] YUN SY, RIM JH, KANG H, et al. Associations of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B with cardiovascular disease occurrence in adults: Korean genome and epidemiology study[J]. Ann Lab Med, 2023, 43(3): 237-243.
- [18] 许兆延, 杨希立, 周昭仑, 等. 不同吸烟状态冠心病患者动脉粥样硬化病变比较[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(8): 962-963.
- (方丽蓉 编辑)