

本文引用: 刘露晴, 王美肖, 刘士贺, 等. 累积非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇暴露对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 58-67. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.01.009.

· 流行病学研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-01-0058-10

累积非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇暴露对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响

刘露晴^{1,2}, 王美肖^{1,2}, 刘士贺^{1,2}, 张晓雪^{1,2}, 陈奕秀^{1,2}, 刘智慧^{1,2}, 吴寿岭², 吴云涛²

1. 华北理工大学研究生院, 河北省唐山市 063210; 2. 华北理工大学附属开滦总医院, 河北省唐山市 063000

[摘要] [目的] 探讨累积非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(non-HDLc/HDLc)暴露对动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的影响。[方法] 采用前瞻性队列研究方法,以连续参加2006—2007年、2008—2009年、2010—2011年3次健康体检的开滦集团员工为研究对象,其中符合入选标准的共50 777例。根据累积non-HDLc/HDLc暴露水平四分位数分为Q1、Q2、Q3、Q4组,采用Kaplan-Meier法计算各组中ASCVD累积发病率,并使用Log-rank检验比较组间差异。采用多因素Cox回归分析累积non-HDLc/HDLc暴露对ASCVD的影响。[结果] 平均随访(10.19±2.21)年,新发ASCVD 5 003例。Q1至Q4组ASCVD累积发病率分别为6.49%、8.71%、10.86%、14.85%(Log-rank $P < 0.01$)。多因素Cox回归分析显示,与Q1组相比,Q2、Q3、Q4组发生ASCVD的HR(95%CI)分别为1.13(1.03~1.24)、1.18(1.07~1.29)、1.22(1.12~1.34);发生心肌梗死的HR(95%CI)分别为1.15(0.87~1.53)、1.44(1.10~1.88)、1.67(1.29~2.17);发生血运重建的HR(95%CI)分别为1.21(0.99~1.49)、1.31(1.07~1.60)、1.49(1.22~1.81);发生缺血性脑卒中的HR(95%CI)分别为1.17(1.03~1.32)、1.17(1.04~1.33)、1.21(1.06~1.37);但以心力衰竭、心房颤动为结局事件时,并未发现以上关联。限制性立方样条图显示,累积non-HDLc/HDLc值与ASCVD的风险呈线性关联。[结论] 累积non-HDLc/HDLc暴露与ASCVD的发病风险呈正向关联。

[关键词] 非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇; 累积暴露; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 流行病学; 影响因素

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The effect of cumulative non-high density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol exposure on atherosclerotic cardiovascular disease

LIU Luqing^{1,2}, WANG Meixiao^{1,2}, LIU Shihe^{1,2}, ZHANG Xiaoxue^{1,2}, CHEN Yixiu^{1,2}, LIU Zhihui^{1,2}, WU Shouling², WU Yuntao²

1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of cumulative non-high density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol (non-HDLc/HDLc) exposure on atherosclerotic cardiovascular disease(ASCVD). **Methods** A prospective cohort study was conducted. A total of 50 777 employees of Kailuan Group who participated in three physical examinations in 2006—2007, 2008—2009 and 2010—2011 were selected as the study subjects. Groups were divided into Q1, Q2, Q3 and Q4 according to the cumulative non-HDLc/HDLc exposure quartiles. Kaplan-Meier curve was used to calculate the cumulative incidence of ASCVD in different cumulative non-HDLc/HDLc groups, and Log-rank test was used to compare the differences among groups. Cox proportional risk model was used to analyze the effect of cumulative non-HDLc/HDLc exposure on ASCVD. **Results** The average follow-up was (10.19±2.21) years, and 5 003 new cases of ASCVD occurred. The cumulative incidence of ASCVD in groups Q1 to Q4 was 6.49%, 8.71%, 10.86% and

[收稿日期] 2024-04-17

[修回日期] 2024-06-05

[基金项目] 国家人类遗传资源中心项目(YCZYPT[2020]08)

[作者简介] 刘露晴, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科, E-mail: llq070602@163.com。通信作者吴云涛, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管内科, E-mail: wyt0086@163.com。

14.85%, respectively (Log-rank $P < 0.01$). Multivariate Cox regression analysis showed that compared with group Q1, the HR (95% CI) of ASCVD in groups Q2, Q3 and Q4 were 1.13 (1.03 ~ 1.24), 1.18 (1.07 ~ 1.29), 1.22 (1.12 ~ 1.34), respectively; the HR (95% CI) of myocardial infarction were 1.15 (0.87 ~ 1.53), 1.44 (1.10 ~ 1.88), 1.67 (1.29 ~ 2.17), respectively; the HR (95% CI) of revascularization were 1.21 (0.99 ~ 1.49), 1.31 (1.07 ~ 1.60) and 1.49 (1.22 ~ 1.81), respectively; the HR (95% CI) of ischemic stroke were 1.17 (1.03 ~ 1.32), 1.17 (1.04 ~ 1.33) and 1.21 (1.06 ~ 1.37), respectively; but the above association was not found when heart failure and atrial fibrillation were used as the outcome events. The restricted cubic spline showed that cumulative non-HDLc/HDLc values were linearly associated with the risk of ASCVD. **Conclusion** Cumulative non-HDLc/HDLc exposure was positively associated with the risk of ASCVD.

[KEY WORDS] non-high density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol; cumulative exposure; atherosclerotic cardiovascular disease; epidemiology; influencing factor

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是全球疾病负担的主要原因之一, 2019 年, 全球约有 5.23 亿人患有 ASCVD, 其中有 1 860 万人因 ASCVD 死亡^[1-2], 2020 年中国因 ASCVD 导致死亡的人数约为 458 万, ASCVD 死亡占全因死亡原因的首位^[3]。现有证据表明, ASCVD 的主要危险因素是血脂异常^[4], 尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLc) 升高^[5], 但有研究发现, 非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol, non-HDLc/HDLc) 在识别动脉硬化风险增加的个体方面优于 LDLc 等传统血脂指标, 它可体现导致动脉粥样硬化与抗动脉粥样硬化脂蛋白中的胆固醇水平^[6-8], 与 ASCVD 的发病风险关联更强^[9-13]。

ATTICA 研究表明, non-HDLc/HDLc 每增加 1 个单位, ASCVD 风险增加约 15%^[14]; Păunică 等^[11]也发现 non-HDLc/HDLc 与糖尿病患者发生 ASCVD 的风险呈显著正相关; 国内一项以非致残性缺血性脑血管事件患者为观察对象的研究显示, non-HDLc/HDLc 每增加 1 个单位, 患者 1 年内复发性卒中风险增加 43%^[15]。但这些研究样本量较少且主要在欧美人群中进行, 国内的研究又多在高危人群进行, 此外使用单次测量 non-HDLc/HDLc 结果不能反映长期暴露水平。因此, 本研究利用开滦队列研究 (注册号: Chi CTR-TNC-11001489), 探究累积 non-HDLc/HDLc 暴露对全人群发生 ASCVD 的影响, 为 ASCVD 的风险评估提供有价值的参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

开滦研究是一项以功能社区人群为基础的大

型前瞻性队列研究。2006—2007 年由开滦总医院及其所属 10 家医院对开滦集团在职员工及离退休人员进行第 1 次健康体检并收集相关资料, 此后每 2 年进行一次健康体检。自 2006 年起, 每年对心血管事件和全因死亡事件进行了随访。本研究依托于开滦研究, 因为是观察累积暴露, 所以选取 2006—2010 年连续 3 次参加开滦健康体检者作为观察对象。纳入标准: (1) 开滦研究队列中 2006—2010 年连续 3 次参加开滦健康体检者; (2) 同意参加开滦研究并签署知情同意书的观察对象。排除标准: 2010 年度体检时存在以下情况: (1) 既往发生 ASCVD 者; (2) 既往有肿瘤病史者; (3) 3 次体检资料存在任意一次总胆固醇 (total cholesterol, TC) 或 HDLc 资料缺失者。本研究已获得开滦总医院伦理委员会批准 ([2006] 医伦字 5 号)。

1.2 资料收集

1.2.1 生物化学指标 禁食 8 h 以上采集空腹静脉血, 离心后取上层血清检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、TC、甘油三酯 (triglyceride, TG)、HDLc、LDLc、高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 等。non-HDLc 为 TC 与 HDLc 的差值 (non-HDLc = TC - HDLc)。生物化学指标测定应用日立 7600 自动生物化学分析仪检测。估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 按照文献方法计算^[16]。操作按试剂说明书严格进行, 由专业检验师进行操作。

1.2.2 人体测量学指标 身高、体质量采用经校正的 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。体质指数 (body mass index, BMI) = 体质量 (kg)/身高 (m)²。血压测量: 受检者于体检当日 7:00—9:00 进行血压测量, 测量前 30 min 内禁止吸烟或饮茶、喝咖啡, 背靠静坐 15 min。由统一培训合格的医务人员采用经校正的台式水银血压计测量

右侧肱动脉血压。从2014年开始血压采用欧姆龙(大连)有限公司生产的HEM-8102A电子血压计测量。

1.2.3 其他指标 吸烟、饮酒、体育锻炼情况、高血压病史、糖尿病病史等情况通过统一的标准化问卷进行收集^[17];服用降压药物、降糖药物、降脂药物等情况来源于开滦总医院及其附属医院的慢性病报销数据(自2010年开始收集)。

1.3 相关定义及分组

累积 non-HDLc/HDLc 表示为 non-HDLc/HDLc 的长期累积暴露,计算方法参考累积血压暴露^[18-19]。即:累积 non-HDLc/HDLc = [(non-HDLc/HDLc₁ + non-HDLc/HDLc₂) / 2 × time_{1,2}] + [(non-HDLc/HDLc₂ + non-HDLc/HDLc₃) / 2 × time_{2,3}], 这里的 non-HDLc/HDLc₁、non-HDLc/HDLc₂、non-HDLc/HDLc₃ 分别指的是研究对象的第1、2、3次体检的 non-HDLc/HDLc 值。time_{1,2}、time_{2,3} 分别指的是第1次体检与第2次体检的时间间隔、第2次体检与第3次体检的时间间隔。

按累积 non-HDLc/HDLc 值进行四分位分组,即第1分位组(Q1):累积 non-HDLc/HDLc < 7.65;第2分位组(Q2):7.65 ≤ 累积 non-HDLc/HDLc < 9.40;第3分位组(Q3):9.40 ≤ 累积 non-HDLc/HDLc < 11.40;第4分位组(Q4):累积 non-HDLc/HDLc ≥ 11.40。

高血压:指未使用降压药测量血压结果高于参考范围[收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg]或虽然 SBP < 140 mmHg 和 DBP < 90 mmHg,但使用降压药或有高血压病史^[20]。**糖尿病:**指 FBG ≥ 7.0 mmol/L 或虽然 FBG < 7.0 mmol/L 但使用降糖药或有糖尿病病史^[21]。**吸烟:**指有吸烟史或者目前仍在吸烟(近1年平均每天吸烟1支及以上,持续时间 ≥ 1年)。**饮酒:**指有饮酒史或者目前仍在饮酒[近1年平均每天饮白酒(乙醇含量 > 50%) 100 mL,持续时间 ≥ 1年]^[22]。**体育锻炼:**指锻炼次数 ≥ 3 次/周,持续时间 ≥ 30 min/次。

1.4 随访和终点事件设定

ASCVD 事件包括缺血性脑卒中、心肌梗死、接受血运重建治疗、心房颤动、心力衰竭;上述事件均由专业医师于住院病历中确认^[23-24]。

以完成2010年度体检的时间为随访起点,以发生ASCVD或死亡为随访终点,未发生事件者,随访截止时间为2021年12月31日。发生多次ASCVD事件以首次发生的事件和时间作为结局。在ASCVD

特定终点的分析中,发生 ≥ 2 次事件者,每个事件都记为一个时间和结局。死亡数据由社会保障系统收集。

1.5 统计学方法

使用 SAS 9.4 (sas Institute, Cary, North Carolina) 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料采用中位数和四分位数表示,组间比较采用非参数检验(Kruskal-Wallis);计数资料采用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多变量 Cox 比例风险回归分析累积 non-HDLc/HDLc 四分位组及累积 non-HDLc/HDLc 每增加一个标准差对 ASCVD 的影响。在 ASCVD 特定终点的分析中,采用部分分布竞争风险模型探讨累积 non-HDLc/HDLc 四分位组及累积 non-HDLc/HDLc 每增加一个标准差与缺血性脑卒中、心肌梗死、接受血运重建治疗、心房颤动、心力衰竭事件发病风险的关联,以死亡作为竞争风险事件。采用多变量 Cox 比例风险回归分析性别(男或女)、年龄(≥ 45 岁或 < 45 岁)、吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、LDLc (≥ 3.4 mmol/L 或 < 3.4 mmol/L)、高血压(是或否)、糖尿病(是或否)与累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平的潜在相乘交互作用。在敏感性分析中,分别排除了随访时间少于1年者、服用降脂药者,采用部分分布竞争风险模型验证累积 non-HDLc/HDLc 四分位组与 ASCVD 的关联。采用部分分布竞争风险模型验证累积 non-HDLc/HDLc 四分位组及累积 non-HDLc/HDLc 每增加一个标准差与 ASCVD 的关联。采用限制性立方样条回归模型探讨累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平与 ASCVD 的剂量-反应关系。采用 Kaplan-Meier 法计算不同组 ASCVD 的累积发病率,并采用 Log-rank 检验进行组间比较。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 累积 non-HDLc/HDLc 四分位组研究人群一般情况

2006—2010年连续3次参加开滦健康体检者58 869人,排除2010年度体检时既往发生ASCVD者4 150人、既往有肿瘤病史者639人,排除TC或HDLc资料缺失者3 303人,最终纳入统计学分析的观察对象为50 777人。观察对象的平均年龄为(52.66 ± 11.97)岁,其中男性38 543例(75.91%),女性12 234例(24.09%)。随着累积 non-HDLc/HDLc

HDLC 暴露水平升高,观察对象的平均年龄、收缩压、舒张压、BMI、FBG、TG、TC、LDLC、hs-CRP 水平显著升高,高水平的累积 non-HDLC/HDLC 暴露人群男性占比、吸烟占比、饮酒占比、体育锻炼占比、

糖尿病占比、高血压占比、服用降压药占比、服用降糖药占比、服用降脂药占比、服用降脂药中他汀类药物占比均较高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表 1)。

表 1. 研究人群的一般情况

Table 1. The general situation of the study population

项目	总人群($n=50\ 777$)	Q1($n=12\ 694$)	Q2($n=12\ 694$)	Q3($n=12\ 695$)	Q4($n=12\ 694$)	P
年龄/岁	52.66±11.97	50.39±11.73	51.08±11.79 ^a	53.03±11.91 ^{ab}	56.12±11.63 ^{abc}	<0.001
男性/[例(%)]	38 543(75.91)	8 812(69.42)	9 734(76.68) ^a	9 999(78.76) ^{ab}	9 998(78.76) ^{ab}	<0.001
收缩压/mmHg	130.45±18.51	126.63±17.72	129.26±17.82 ^a	131.44±18.29 ^{ab}	134.46±19.29 ^{abc}	<0.001
舒张压/mmHg	84.32±10.26	82.54±9.97	84.08±10.13 ^a	84.92±10.12 ^{ab}	85.74±10.53 ^{abc}	<0.001
BMI/(kg/m ²)	25.08±3.32	23.87±3.20	24.85±3.25 ^a	25.50±3.23 ^{ab}	26.08±3.20 ^{abc}	<0.001
FBG/(mmol/L)	5.60±1.39	5.35±1.15	5.52±1.26 ^a	5.68±1.44 ^{ab}	5.86±1.60 ^{abc}	<0.001
TG/(mmol/L)	1.28(0.91,1.90)	0.98(0.70,1.37)	1.20(0.90,1.70) ^a	1.38(1.00,2.00) ^{ab}	1.69(1.20,2.51) ^{abc}	<0.001
TC/(mmol/L)	4.99±0.95	4.59±0.85	4.84±0.85 ^a	5.50±0.90 ^{ab}	5.46±0.98 ^{abc}	<0.001
HDLC/(mmol/L)	1.56±0.43	1.84±0.46	1.59±0.39 ^a	1.47±0.37 ^{ab}	1.34±0.34 ^{abc}	<0.001
LDLC/(mmol/L)	2.59±0.78	2.24±0.68	2.55±0.65 ^a	2.70±0.74 ^{ab}	2.89±0.86 ^{abc}	<0.001
心率/(次/min)	73.18±10.26	72.62±10.29	73.35±10.29 ^a	73.54±10.27 ^a	73.21±10.18 ^{ac}	<0.001
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	90.80±18.46	94.84±18.26	90.71±19.15 ^a	89.87±18.31 ^{ab}	87.79±17.36 ^{abc}	<0.001
hs-CRP/(mg/L)	1.05(0.50,2.50)	0.98(0.50,2.23)	0.96(0.40,2.30) ^a	1.01(0.49,2.40) ^b	1.37(0.70,3.00) ^{abc}	<0.001
累积 non-HDLC/HDLC	9.74±3.01	6.29±1.04	8.55±0.49 ^a	10.32±0.57 ^{ab}	13.78±2.17 ^{abc}	<0.001
吸烟/[例(%)]	19 469(38.34)	4 770(37.58)	4 805(37.85)	4 944(38.94) ^a	4 950(38.99) ^a	0.034
饮酒/[例(%)]	1 8041(35.53)	4 701(37.03)	4 487(35.35) ^a	4 557(35.90)	4 296(33.84) ^{abc}	<0.001
体育锻炼/[例(%)]	7 285(14.35)	1 713(13.49)	1 616(12.73)	1 784(14.05) ^b	2 172(17.11) ^{abc}	<0.001
糖尿病/[例(%)]	5 873(11.75)	901(7.10)	1 199(9.45) ^a	1 623(12.78) ^{ab}	2 150(16.94) ^{abc}	<0.001
高血压/[例(%)]	23 698(46.67)	4 785(37.69)	5 500(43.33) ^a	6 229(49.07) ^{ab}	7 184(56.59) ^{abc}	<0.001
服用降压药/[例(%)]	8 773(17.28)	1 471(11.59)	1 780(14.02) ^a	2 277(17.94) ^{ab}	3 245(25.56) ^{abc}	<0.001
服用降糖药/[例(%)]	3 094(6.09)	464(3.66)	612(4.82) ^a	832(6.55) ^{ab}	1 186(9.34) ^{abc}	<0.001
服用降脂药/[例(%)]	2 883(5.68)	424(3.34)	608(4.79) ^a	793(6.25) ^{ab}	1 058(8.33) ^{abc}	<0.001
服用他汀类药物/[例(%)]	2 177(4.29)	333(2.62)	467(3.68) ^a	596(4.69) ^{ab}	781(6.15) ^{abc}	<0.001

注:a为 $P < 0.05$,与 Q1 组比较;b为 $P < 0.05$,与 Q2 组比较;c为 $P < 0.05$,与 Q3 组比较。

2.2 发病密度及累积发病率

平均随访(10.19±2.21)年,新发生 ASCVD 5 003 例。Q1~Q4 组 ASCVD 发病密度分别为 6.16/千人年、8.17/千人年、10.38/千人年和 14.32/千人年,ASCVD 累积发病率分别为 6.49%、8.71%、10.86%、14.85%。随着累积 non-HDLC/HDLC 水平升高,ASCVD 累积发病率呈上升趋势,经 Log-rank 检验,四组间累积发病率有统计学意义($\chi^2 = 503.29, P < 0.01$;表 2 和图 1)。

2.3 累积 non-HDLC/HDLC 暴露与 ASCVD 风险的关联

以 ASCVD 作为因变量,调整年龄、性别、吸

烟、饮酒、体育锻炼、BMI、高血压、糖尿病、服用降压药、服用降糖药、LDLC、hs-CRP (≥ 3 mg/L 或 < 3 mg/L),多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组发生 ASCVD 的 HR(95% CI)分别为 1.13(1.03~1.24)、1.18(1.07~1.29)、1.22(1.12~1.34)。累积 non-HDLC/HDLC 每增加 1 个标准差,发生 ASCVD 的 HR(95% CI)为 1.07(1.04~1.10)(表 2)。部分分布竞争风险模型分析结果显示,累积 non-HDLC/HDLC 每增加 1 个标准差,发生 ASCVD 的 HR(95% CI)为 1.04(1.01~1.07),进一步证明本研究结果稳健(表 3)。同样限制性立方样条图显示累积 non-HDLC/HDLC 暴露水

平与 ASCVD 的风险呈正向关联 (总体关联 $P < 0.0001$, 非线性关联 $P = 0.13$) (图 2)。

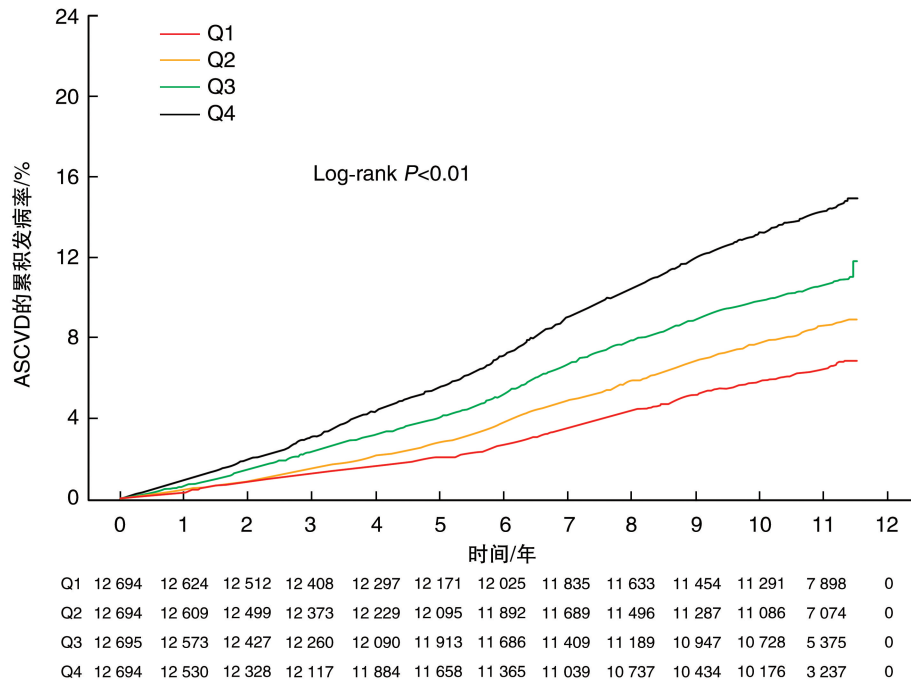


图 1. 不同累积 non-HDL/C/HDL/C 分位组人群 ASCVD 的累积发病率 (Kaplan-Meier 曲线)

Figure 1. Cumulative incidence of ASCVD in different cumulative non-HDL/C/HDL/C subgroups (Kaplan-Meier curve)

表 2. 不同累积 non-HDL/C/HDL/C 对 ASCVD 影响的 Cox 回归分析

Table 2. Cox regression analysis of the effects of different cumulative non-HDL/C/HDL/C on ASCVD

分组	ASCVD 发病数/ [例 (%)]	发病密度/ (千人年)	HR (95% CI)			
			模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
每增加 1 个标准差			1.36 (1.32 ~ 1.39)	1.22 (1.19 ~ 1.25)	1.16 (1.13 ~ 1.19)	1.07 (1.04 ~ 1.10)
Q1	823 (6.48)	6.16	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1 077 (8.48)	8.17	1.33 (1.22 ~ 1.46)	1.27 (1.16 ~ 1.39)	1.20 (1.10 ~ 1.32)	1.13 (1.03 ~ 1.24)
Q3	1 334 (10.51)	10.38	1.70 (1.56 ~ 1.85)	1.47 (1.34 ~ 1.60)	1.33 (1.21 ~ 1.45)	1.18 (1.07 ~ 1.29)
Q4	1 769 (13.94)	14.32	2.37 (2.18 ~ 2.57)	1.77 (1.63 ~ 1.93)	1.53 (1.40 ~ 1.66)	1.22 (1.12 ~ 1.34)
P for trend			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:模型 1 为未校正混杂因素;模型 2 为校正年龄、性别;模型 3 为在模型 2 基础上进一步校正吸烟、饮酒、体育锻炼、BMI;模型 4 为在模型 3 基础上校正高血压、糖尿病、服用降压药、服用降糖药、LDLC、hs-CRP (≥ 3 mg/L 或 < 3 mg/L)。

表 3. 不同累积 non-HDL/C/HDL/C 对 ASCVD 的部分分布竞争风险模型

Table 3. Partial distribution competition risk model of ASCVD for different cumulative non-HDL/C/HDL/C subgroups

分组	HR (95% CI)			
	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4
每增加 1 个标准差	1.34 (1.30 ~ 1.37)	1.18 (1.15 ~ 1.21)	1.13 (1.10 ~ 1.17)	1.04 (1.01 ~ 1.07)
Q1	1.00	1.00	1.00	1.00
Q2	1.32 (1.20 ~ 1.45)	1.24 (1.13 ~ 1.36)	1.18 (1.08 ~ 1.30)	1.12 (1.02 ~ 1.23)
Q3	1.67 (1.53 ~ 1.82)	1.41 (1.29 ~ 1.54)	1.29 (1.18 ~ 1.41)	1.14 (1.04 ~ 1.25)
Q4	2.27 (2.09 ~ 2.47)	1.64 (1.51 ~ 1.79)	1.45 (1.33 ~ 1.58)	1.16 (1.06 ~ 1.27)
P for trend	<0.001	<0.001	<0.001	0.004

注:模型 1 为未校正混杂因素;模型 2 为校正年龄、性别;模型 3 为在模型 2 基础上进一步校正吸烟、饮酒、体育锻炼、BMI;模型 4 为在模型 3 基础上校正高血压、糖尿病、服用降压药、服用降糖药、LDLC、hs-CRP (≥ 3 mg/L 或 < 3 mg/L)。

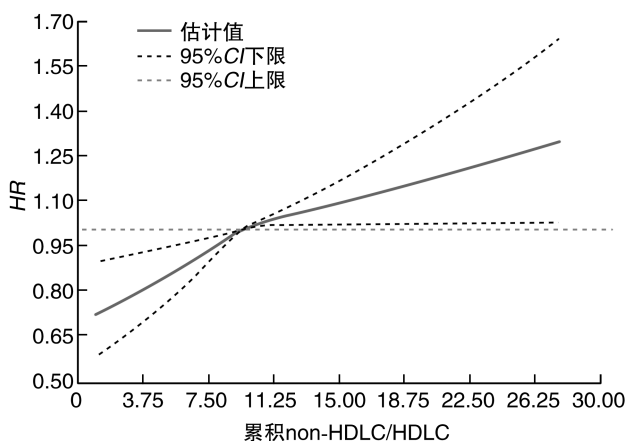


图 2. 累积 non-HDLc/HDLc 与 ASCVD 的剂量-反应关系
Figure 2. Dose-response relationship between cumulative non-HDLc/HDLc and ASCVD

高血压(是或否)与累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平存在相乘交互作用(均 $P < 0.05$)。累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平升高在年龄 < 45 岁人群发生 ASCVD 的风险高于年龄 ≥ 45 岁人群:在 < 45 岁人群中,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组发生 ASCVD 的 HR(95% CI)分别为 1.54(1.08 ~ 2.21)、1.42(0.98 ~ 2.07)、1.78(1.22 ~ 2.61);在 ≥ 45 岁人群中,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组发生 ASCVD 的 HR(95% CI)分别为 1.12(1.02 ~ 1.23)、1.24(1.13 ~ 1.36)、1.36(1.24 ~ 1.49)。累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平升高在非高血压人群发生 ASCVD 的风险高于高血压人群:在非高血压人群中,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组发生 ASCVD 的 HR(95% CI)分别为 1.23(1.03 ~ 1.46)、1.21(1.01 ~ 1.44)、1.34(1.12 ~ 1.60);在高血压人群中,与 Q1 组相比,Q2、Q3、Q4 组发生 ASCVD 的 HR(95% CI)分别为 1.11(1.00 ~ 1.24)、1.18(1.06 ~ 1.31)、1.21(1.09 ~ 1.35)(表 4)。

2.4 分层分析

分层分析结果显示,年龄(≥ 45 岁或 < 45 岁)、

表 4. 分层分析
Table 4. Stratified analysis

项目	人数/ [例(%)]	模型 HR(95% CI)					P
		每增加 1 个标准差	Q1	Q2	Q3	Q4	
性别							0.378
男性	4 258(11.05)	1.06(1.03 ~ 1.09)	1.00	1.14(1.03 ~ 1.26) ^a	1.18(1.07 ~ 1.30) ^a	1.21(1.10 ~ 1.34) ^a	
女性	745(6.09)	1.11(1.04 ~ 1.19)	1.00	1.08(0.85 ~ 1.38)	1.13(0.89 ~ 1.43)	1.30(1.04 ~ 1.64) ^a	
年龄							0.012
≥ 45 岁	4 679(12.21)	1.12(1.08 ~ 1.15)	1.00	1.12(1.02 ~ 1.23) ^a	1.24(1.13 ~ 1.36) ^{ab}	1.36(1.24 ~ 1.49) ^{abc}	
< 45 岁	324(2.60)	1.18(1.04 ~ 1.34)	1.00	1.54(1.08 ~ 2.21) ^a	1.42(0.98 ~ 2.07)	1.78(1.22 ~ 2.61) ^a	
高血压							0.002
是	3 246(14.51)	1.07(1.04 ~ 1.10)	1.00	1.11(1.00 ~ 1.24)	1.18(1.06 ~ 1.31) ^a	1.21(1.09 ~ 1.35) ^a	
否	1 757(6.19)	1.08(1.02 ~ 1.14)	1.00	1.23(1.03 ~ 1.46) ^a	1.21(1.01 ~ 1.44) ^a	1.34(1.12 ~ 1.60) ^a	
糖尿病							0.601
是	986(19.13)	1.08(1.02 ~ 1.15)	1.00	1.22(0.97 ~ 1.54)	1.16(0.93 ~ 1.45)	1.30(1.05 ~ 1.61) ^a	
否	4 017(8.80)	1.06(1.02 ~ 1.09)	1.00	1.12(1.01 ~ 1.24) ^a	1.18(1.07 ~ 1.30) ^a	1.20(1.09 ~ 1.33) ^a	
吸烟							0.650
是	2 120(10.89)	1.05(1.01 ~ 1.10)	1.00	1.07(0.93 ~ 1.23)	1.14(0.99 ~ 1.31)	1.21(1.06 ~ 1.39) ^a	
否	2 883(9.21)	1.08(1.04 ~ 1.12)	1.00	1.19(1.05 ~ 1.35) ^a	1.21(1.08 ~ 1.37) ^a	1.25(1.11 ~ 1.41) ^a	
饮酒							0.770
是	1 729(9.58)	1.07(1.01 ~ 1.12)	1.00	1.09(0.94 ~ 1.27)	1.14(0.98 ~ 1.32)	1.21(1.04 ~ 1.41) ^a	
否	3 274(10.00)	1.07(1.03 ~ 1.11)	1.00	1.17(1.04 ~ 1.32) ^a	1.21(1.08 ~ 1.36) ^a	1.25(1.11 ~ 1.40) ^a	
LDLC							0.478
≥ 3.4 mmol/L	992(13.93)	1.06(0.99 ~ 1.13)	1.00	0.93(0.66 ~ 1.31)	1.11(0.81 ~ 1.51)	1.16(0.86 ~ 1.57)	
< 3.4 mmol/L	4 011(9.19)	1.08(1.05 ~ 1.11)	1.00	1.18(1.08 ~ 1.30) ^a	1.21(1.10 ~ 1.33) ^a	1.26(1.15 ~ 1.39) ^a	

注:模型为校正年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、BMI、高血压、糖尿病、服用降压药、服用降糖药、LDLC、hs-CRP(≥ 3 mg/L 或 < 3 mg/L)。模型不再校正分层变量。a 为 $P < 0.05$,与 Q1 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 Q2 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 Q3 组比较。

2.5 累积 non-HDLc/HDLc 暴露对 ASCVD 各亚型的影响

与 Q1 组相比, Q3、Q4 组发生心肌梗死的 HR (95% CI) 分别为 1.44 (1.10 ~ 1.88)、1.67 (1.29 ~ 2.17)。与 Q1 组相比, Q3、Q4 组发生血运重建的 HR

(95% CI) 分别为 1.31 (1.07 ~ 1.60)、1.49 (1.22 ~ 1.81)。与 Q1 组相比, Q2、Q3、Q4 组发生缺血性脑卒中的 HR (95% CI) 分别为 1.17 (1.03 ~ 1.32)、1.17 (1.04 ~ 1.33)、1.21 (1.06 ~ 1.37)。但心力衰竭、心房颤动无统计学差异 (图 3)。

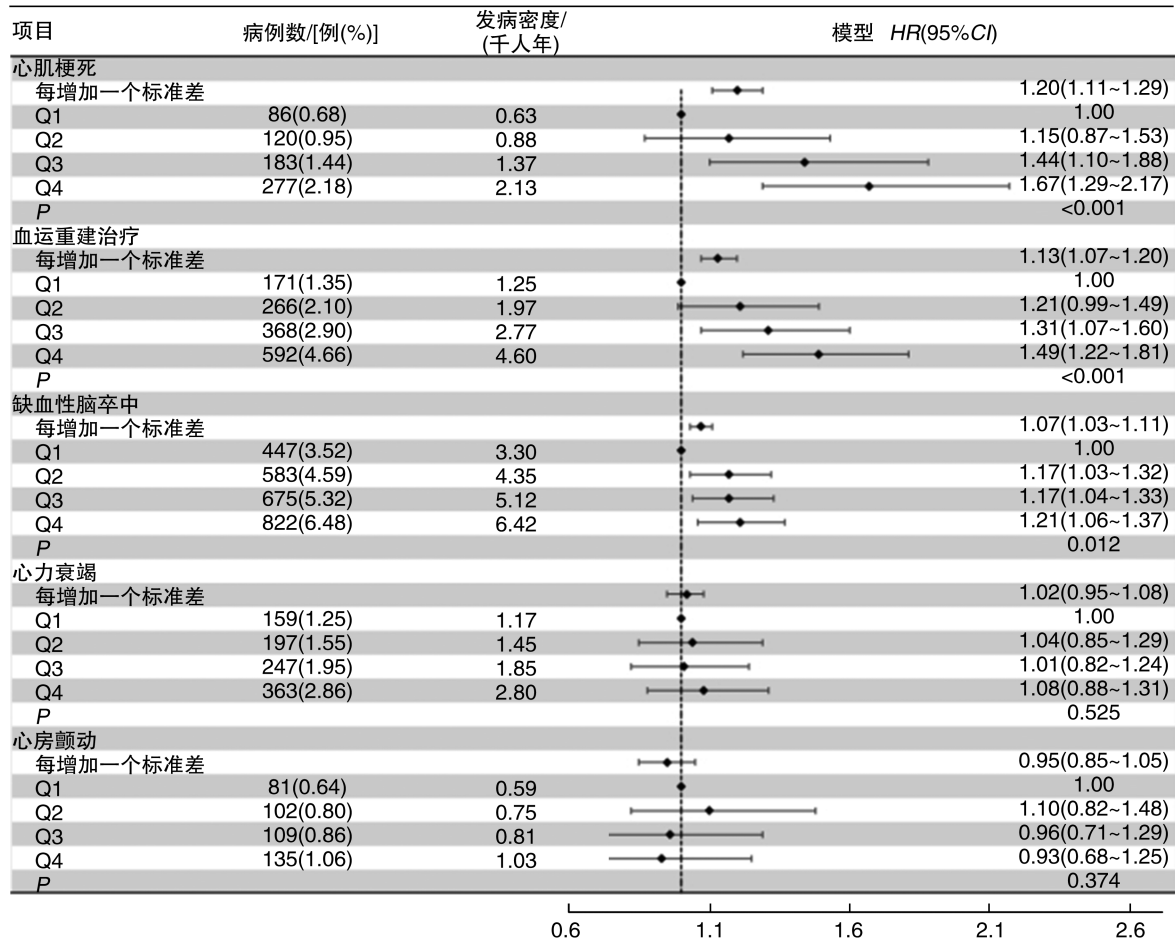


图 3. 不同累积 non-HDLc/HDLc 暴露对 ASCVD 亚型的影响

模型为校正年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、BMI、高血压、糖尿病、服用降压药、服用降糖药、LDLC、hs-CRP (≥ 3 mg/L 或 < 3 mg/L)。

Figure 3. Effects of different cumulative non-HDLc/HDLc on ASCVD subtypes

2.6 敏感性分析

删除随访时间少于 1 年的人群后, 重复进行多因素 Cox 回归分析, 发现与 Q1 组相比, Q4 组发生 ASCVD 的 HR (95% CI) 为 1.22 (1.11 ~ 1.34)。删

除服用降脂药人群后, 重复进行多因素 Cox 回归分析, 发现与 Q1 组相比, Q4 组发生 ASCVD 的 HR (95% CI) 为 1.20 (1.09 ~ 1.32)。敏感性分析结果与主要研究结果一致 (表 5)。

表 5. 敏感性分析

Table 5. Sensitivity analysis

项目	模型 HR(95% CI)				
	每增加 1 个标准差	Q1	Q2	Q3	Q4
删除随访时间小于 1 年者	1.06(1.03 ~ 1.10)	1.00	1.14(1.03 ~ 1.25)	1.17(1.07 ~ 1.28)	1.22(1.11 ~ 1.34)
删除服用降脂药者	1.06(1.03 ~ 1.09)	1.00	1.17(1.07 ~ 1.29)	1.17(1.07 ~ 1.29)	1.20(1.09 ~ 1.32)

注: 模型为校正年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、BMI、高血压、糖尿病、服用降压药、服用降糖药、LDLC、hs-CRP (≥ 3 mg/L 或 < 3 mg/L)。

3 讨论

本研究的主要发现为,累积 non-HDLc/HDLc 暴露与 ASCVD 的发病风险呈正向关联,这种关联呈现出剂量-反应关系,此外,这种正向关联独立于传统危险因素。

既往研究证明,高 non-HDLc/HDLc 水平是 ASCVD 的危险因素^[14]。Mao 等^[25]对 426 例血运重建治疗的患者进行了为期 12 个月的随访研究发现,主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)风险随着 non-HDLc/HDLc 水平的升高而增加,认为 non-HDLc/HDLc 是 MACE 的独立预测因子。ATTICA 研究显示,相比于最低组,non-HDLc/HDLc 第三组所致 ASCVD 风险值为 1.96, non-HDLc/HDLc 每增加一个标准差,ASCVD 风险增加 1.15 倍。本研究也发现相比于 Q1 组,Q4 组所致 ASCVD 的风险值为 1.22,每增加一个标准差,ASCVD 的风险为 1.07 倍。限制性立方样条图也显示出累积 non-HDLc/HDLc 值与 ASCVD 的风险呈线性关联。与既往研究相比,我们采用了优于单次测量值的累积暴露,因而我们的结果更为可靠。

另外,本研究发现,年龄、高血压与累积 non-HDLc/HDLc 存在相乘交互作用($P < 0.05$)。随着累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平升高,年龄 < 45 岁、非高血压等低危人群发生 ASCVD 的风险增加更显著。在年龄 < 45 岁人群中,Q4 组发生 ASCVD 的风险为 1.78 倍;在年龄 ≥ 45 岁人群中,Q4 组发生 ASCVD 的风险为 1.36 倍,且 Q1 ~ Q4 组之间两两比较,差异均有显著性,支持累积 non-HDLc/HDLc 暴露与 ASCVD 的发病风险呈正向关联这一结论。此外,在非高血压人群中,Q4 组发生 ASCVD 的风险为 1.34 倍;在高血压人群中,Q4 组发生 ASCVD 的风险为 1.21 倍。这一结果与 Mao 等^[25]的研究相似,该研究表明,non-HDLc/HDLc 水平升高在非高血压人群发生 MACE 的风险高于高血压人群。产生这一现象的原因可能是高龄、高血压人群的其他危险因素竞争或掩盖了 non-HDLc/HDLc 对 ASCVD 风险的影响,同时也提示 non-HDLc/HDLc 可能是低危人群 ASCVD 的主要危险因素。

虽然累积 non-HDLc/HDLc 暴露与 ASCVD 风险之间存在关联,但其关联因疾病亚型不同而有所不同,这种风险主要见于心肌梗死、血运重建和缺血性脑卒中,但与心力衰竭、心房颤动发病风险无关。Q4 组发生心肌梗死和血运重建的风险分别为 1.67 倍、1.49 倍,发生缺血性脑卒中的风险为 1.21

倍。一项荟萃分析表明,随着 non-HDLc/HDLc 水平升高,冠心病和缺血性脑卒中的发生风险均增加^[26],与本研究结果相似。而且,我们发现,随着累积 non-HDLc/HDLc 暴露水平升高,发生心肌梗死和血运重建的风险显著高于缺血性脑卒中的风险。目前关于血脂指标与心房颤动之间关联的研究结果并不一致,但多数研究显示,LDLC、脂蛋白(a)等血脂指标与心房颤动发病风险无关^[27-31],本研究同样发现,累积 non-HDLc/HDLc 暴露与心房颤动无关。此外,一项基于血运重建治疗患者的研究结果显示,non-HDLc/HDLc 与心力衰竭之间有相关性^[25],该结果与本研究结果不一致,该研究对象为高危人群可能是造成结果不一致的原因之一,另一方面本研究采用了优于单次测量值的累积暴露,结果更为可靠。

累积 non-HDLc/HDLc 暴露对 ASCVD 影响的机制目前尚不明确,可能有以下原因。一方面,non-HDLc/HDLc 已被证明与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和动脉粥样硬化有显著的关联,具有促进交感神经活动,增加心肌耗氧量的功能^[32];也能促进血栓形成^[33],导致斑块不稳定和破裂,促进动脉粥样硬化的发生,影响动脉粥样硬化进展^[32-34],并可能增加心血管病的风险^[35-36]。另一方面,最近的证据发现 non-HDLc/HDLc 是评估冠状动脉侧支循环系统的生物标志物,高水平 non-HDLc/HDLc 与冠状动脉侧支循环系统的形成呈负相关,因此可能增加心血管疾病的发生风险,降低长期生存率^[37-40]。最后,本研究发现长期高 non-HDLc/HDLc 水平的观察对象具有较高的收缩压、舒张压、体质指数以及空腹血糖,这些是 ASCVD 的常见危险因素,因此,高累积 non-HDLc/HDLc 水平可能与上述危险因素相互促进、共同导致心血管疾病风险增加。

本研究的优点在于:首先,既往国内外研究多为单次测量 non-HDLc/HDLc,而本研究为 3 次 non-HDLc/HDLc 的累积暴露,可反映长期 non-HDLc/HDLc 平均暴露水平,结果更为可靠。其次,本研究依托于开滦研究,样本量大,且随访性好,数据质量高。但仍有一定局限性:首先,本研究人群主要来源于中国北方煤矿工人,男性占比多,不能完全代表中国人群特征;其次,本研究尽可能校正了人口特征、生活方式、病史等混杂因素,但仍有一些混杂因素未被校正如环境变化等。因此需要更多大规模的前瞻性研究来证实这些结果。

总之,本研究发现,累积 non-HDLc/HDLc 暴露

水平升高与 ASCVD 发生风险呈线性关联,其为 ASCVD 预防提供了新的流行病学依据。因此,在预防 ASCVD 时,我们不应该只关注 LDLC 等传统脂质指标,non-HDLc/HDLc 也具有重要的指导作用。

[参考文献]

- [1] ROETERS VAN LENNEP J E, TOKGÖZOĞLU L S, BADIMON L, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European atherosclerosis society[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(39): 4157-4173.
- [2] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(7): 577-600.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2022. Overview of report on cardiovascular health and diseases in China 2022[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2023, 21(7): 577-600.
- [4] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
GUO M Q, YIN X J, DIAO D Y, et al. Relationship between the levels of lipid metabolism and coronary atherosclerotic lesions[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(2): 149-155.
- [5] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report [J]. *Circulation*, 2002, 106(25): 3143-3421.
- [6] LITING P, GUOPING L, ZHENYUE C. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol. Predictive value for CHD severity and prognostic utility in CHD patients[J]. *Herz*, 2015, 40(Suppl 1): 1-7.
- [7] HONG L F, YAN X N, FAN Y, et al. Is the ratio of ApoB/ApoA-1 the best predictor for the severity of coronary artery lesions in Chinese diabetics with stable angina pectoris? An assessment based on Gensini scores[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4): 402-409.
- [8] GUO J, WANG A, WANG Y, et al. Non-traditional lipid parameters as potential predictors of asymptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 679415.
- [9] ZHAO W, GONG W, WU N, et al. Association of lipid profiles and the ratios with arterial stiffness in middle-aged and elderly Chinese[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 37.
- [10] ELIASSON B, CEDERHOLM J, EEG-OLOFSSON K, et al. Clinical usefulness of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in type 2 diabetes: a report from the swedish national diabetes register[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2095-2100.
- [11] PĂUNICĂ I, MIHAI A D, ȘTEFAN S, et al. Comparative evaluation of LDL-C, non-HDL/HDL ratio, and ApoB/ApoA1 in assessing CHD risk among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(12): 108634.
- [12] KAŁUŻNA M, CZLAPKA-MATYASIK M, KOMPFF P, et al. Lipid ratios and obesity indices are effective predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022, 13: 2042018821106699.
- [13] PARK J H, LEE J, OVBIAGELE B. Nontraditional serum lipid variables and recurrent stroke risk[J]. *Stroke*, 2014, 45(11): 3269-3274.
- [14] KOUVARI M, PANAGIOTAKOS D B, CHRYSOHOOU C, et al. Sex-related differences of the effect of lipoproteins and apolipoproteins on 10-year cardiovascular disease risk; insights from the ATTICA study (2002-2012) [J]. *Molecules*, 2020, 25(7): 1506.
- [15] LIU Z, LIN X, ZENG L, et al. Elevated non-HDL-C/HDL-C ratio increases the 1-year risk of recurrent stroke in older patients with non-disabling ischemic cerebrovascular events: results from the Xi'an stroke registry study of China[J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 410.
- [16] 苏超, 张桂霞, 王瑞峰, 等. CKD-EPI 方程估算中国慢性肾脏病患者肾小球滤过率的适用性评价[J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(7): 621-624.
SU C, ZHANG G X, WANG R F, et al. Application of the CKD-EPI equation for estimation of glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2013, 17(7): 621-624.
- [17] 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.
- [18] ZEMAITIS P, LIU K, JACOBS D R, et al. Cumulative systolic BP and changes in urine albumin-to-creatinine ratios in nondiabetic participants of the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(11): 1922-1929.
- [19] 王艳秀, 刘爱华, 邢爱君, 等. 累积血压暴露对新发心房颤动的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 354-358.
WANG Y X, LIU A H, XING A J, et al. Predictive

- value of cumulative blood pressure exposure for new-onset atrial fibrillation[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(4): 354-358.
- [20] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(1): 24-56.
- [21] 刘士贺, 韩旭, 刘倩, 等. 静息心率对超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者全因死亡风险的影响[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(2): 140-147.
- LIU S H, HAN X, LIU Q, et al. Impact of resting heart rate on all-cause mortality in ultra-high risk atherosclerotic cardiovascular disease patients[J]. *Chin Circul J*, 2024, 39(2): 140-147.
- [22] 张丽沙, 吴寿岭, 邵郅强, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇对绝经后女性心血管疾病的影响[J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(1): 61-67.
- ZHANG L S, WU S L, SHAO Z Q, et al. Impact of baseline non-high-density lipoprotein cholesterol level on new-onset cardiovascular disease among postmenopausal women[J]. *Chin Circul J*, 2024, 39(1): 61-67.
- [23] GUO L, TIAN F, WANG J, et al. Effect of 10-year cumulative blood pressure exposure on atherosclerotic cardiovascular disease of different age groups: Kailuan cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1341097.
- [24] LUO J, THOMASSEN J Q, NORDESTGAARD B G, et al. Neutrophil counts and cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4953-4964.
- [25] MAO Q, ZHAO J, ZHAO X. Association of non-HDL-C-to-HDL-C ratio with coronary lesions and its prognostic performance in first-onset NSTEMI[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(1): 29-39.
- [26] DI ANGELANTONIO E, SARWAR N, PERRY P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 1993-2000.
- [27] WANG S, ZHA L, CHEN J, et al. The relationship between lipoprotein(a) and risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 211.
- [28] YANG M, NASR B, LIU J, et al. The association between lipoprotein(a) and atrial fibrillation: a systemic review and Meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(8): 899-905.
- [29] LIU L, LIU X, DING X, et al. Lipid levels and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(5): 515-530.
- [30] ALONSO A, YIN X, ROETKER N S, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the multi-ethnic study of atherosclerosis and the framingham heart study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(5): e001211.
- [31] HAYIROĞLU M İ, ŞAYLIK F, ÇINAR T, et al. Meta-analysis of the current research on the relationship between blood lipid levels and the occurrence of atrial fibrillation[J]. *Heart Lung Circ*, 2023, 32(10): 1158-1166.
- [32] PAOLILLO S, RENGO G, PELLEGRINO T, et al. Insulin resistance is associated with impaired cardiac sympathetic innervation in patients with heart failure[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(10): 1148-1153.
- [33] LÜSCHER T F, CREAGER M A, BECKMAN J A, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II[J]. *Circulation*, 2003, 108(13): 1655-1661.
- [34] KEDHI E, KENNEDY M W, MAEHARA A, et al. Impact of TCFA on unanticipated ischemic events in medically treated diabetes mellitus: insights from the PROSPECT study[J]. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(4): 451-458.
- [35] ZHOU B, REN H, ZHOU X, et al. Associations of iron status with apolipoproteins and lipid ratios: a cross-sectional study from the China health and nutrition survey[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 140.
- [36] YANG W S, LI R, SHEN Y Q, et al. Importance of lipid ratios for predicting intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 160.
- [37] LI Y, CHEN X, LI S, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio serve as a predictor for coronary collateral circulation in chronic total occlusive patients[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 311.
- [38] SEILER C, STOLLER M, PITT B, et al. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(34): 2674-2682.
- [39] BILLINGER M, KLOOS P, EBERLI F R, et al. Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(9): 1545-1550.
- [40] SUN X X, LI S, FANG W, et al. Preserved myocardial viability in patients with chronic total occlusion of a single coronary artery[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(6): 2812-2822.

(此文编辑 许雪梅)