

# 非高密度脂蛋白胆固醇作为降胆固醇首要干预靶点的价值与争议

王郑昊 陆国平 陈桢玥

**【摘要】** 非高密度脂蛋白胆固醇是近年来持续被关注的心血管疾病调脂新靶点,但其是否适合作为降胆固醇治疗的首要干预目标,一直未能达成共识。该文主要讨论非高密度脂蛋白胆固醇作为降胆固醇首要干预靶点的价值与争议。

**【关键词】** 非高密度脂蛋白胆固醇;低密度脂蛋白胆固醇;动脉粥样硬化性心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.01.002

非高密度脂蛋白胆固醇(non high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C 或非-HDL-C)即总胆固醇(TC)减去高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)及少量的中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)等的总和。

## 1 非-HDL-C 在降脂治疗中的历史

1990 年, Garg 等<sup>[1]</sup>在非胰岛素依赖型糖尿病(noninsulin-dependent diabetes mellitus)血脂异常管理指南中首次提出,推荐非-HDL-C 作为糖尿病血脂治疗目标。1995 年, Havel 等<sup>[2]</sup>提出,将非-HDL-C 的应用扩大至原发性高脂血症,并建议治疗截点为高于 LDL-C 治疗目标值 30 mg/dL。2001 年美国胆固醇教育计划成人治疗专家组第 3 版报告提出,非-HDL-C 可作为心血管风险评估的第 2 项血脂指标<sup>[3]</sup>。

近年来,非-HDL-C 的受关注程度持续增加。2012 年美国临床内分泌医师协会血脂异常和动脉硬化性心血管疾病管理指南将非-HDL-C 列入治疗的推荐目标<sup>[4]</sup>。2013 年美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)降低成人动脉粥样硬化性心血管风险胆固醇治疗指南提出, LDL-C 和非-HDL-C 均为主要治疗靶点<sup>[5]</sup>。国际动脉粥样硬化学会的指南提出<sup>[6]</sup>, LDL-C 是降脂治疗的首要干预目标;非-HDL-C 同样是降脂治疗的合适目标,并应逐渐

成为首要干预目标。2014 年美国国家脂质协会指南及 2015 指南更新都强调了非-HDL-C 的临床价值,并作为调脂首要干预目标<sup>[7]</sup>。

## 2 非-HDL-C 作为降胆固醇首要干预靶点的价值

将非-HDL-C 作为降脂目标的优势在于:非-HDL-C 代表所有致动脉粥样硬化脂蛋白所携带的胆固醇的总和;它对动脉粥样硬化性心脏病的预测能力较 LDL-C 更强,其预测价值在本质上等同于载脂蛋白 B(ApoB);无需空腹即可精确测量;能包括更多的 TG 升高者。

诸多研究均已证实非-HDL-C 的预测价值。Framingham 心脏研究(包括 2 693 例男性, 3 101 例女性)发现,不同非-HDL-C 水平组(非-HDL-C 水平 >190 mg/dL、160~189 mg/dL、<160 mg/dL), LDL-C 的升高与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)风险增加均无相关性;相反,不同 LDL-C 水平组(LDL-C 水平 >160 mg/dL、130-159 mg/dL、<130 mg/dL),非-HDL-C 的升高均与冠心病风险增加明显相关(RR 值分别是 2.3、2.3、2.4),可见非-HDL-C 较 LDL-C 预测冠心病风险的能力更强<sup>[8]</sup>。van Deventer 等<sup>[9]</sup>通过对 175 例患者采取 3 种方法检测血脂水平后发现,与直接检测或 Friedewald 公式计算的 LDL-C 相比,非 HDL-C 对心血管风险的误判率最低<sup>[9]</sup>。另一项研究对 38 153 例经他汀类药物治疗的患者的随访发现,非-HDL-C 和 LDL-C 同样具有对心血管事件的预测作用(HR: LDL-C 1.13、非-HDL-C 1.16),且相关性较 LDL-C 更强( $P = 0.002$ )<sup>[10]</sup>。此外,还有研究证实非-HDL-C 与动脉粥样硬化严重程

度<sup>[11]</sup>及粥样硬化斑块的逆转情况<sup>[12]</sup>均明显相关。一项研究对 1 611 例无症状患者的冠状动脉 CT 分析发现,对于不同的年龄、性别、种族的人群,无论有无糖尿病或心血管疾病、有无吸烟史或肥胖,冠状动脉钙化程度均与非-HDL-C 的水平相关<sup>[13]</sup>。

关于非-HDL-C 与远期心血管事件的研究也表明,非-HDL-C 每增加 10 mg/dL,5 年非致死性心肌梗死风险增加 5%,5 年心绞痛风险增加 6%<sup>[14]</sup>;且非-HDL-C 水平越高,心血管死亡风险越高(非-HDL-C > 190 mg/dL 时 HR = 1.55、 $P = 0.033$ )<sup>[15]</sup>,相关性高于 LDL-C 及 TC(HR:男性非-HDL-C 1.19、TC 1.16、LDL-C 1.11,女性非-HDL-C 1.15、TC 1.10、LDL-C 1.08)<sup>[16]</sup>。另一项关于不同降脂药物治疗的荟萃分析将 30 个试验共 132 021 例研究对象分为降脂治疗组与对照组,以非致死性心肌梗死及冠心病死亡作为终点进行随访,结果显示在他汀类药物治疗的患者中,非-HDL-C 每减少 1%,冠心病的风险就减少 0.99%<sup>[17]</sup>。

### 3 非-HDL-C 作为降胆固醇首要干预靶点的争议

然而,非-HDL-C 的价值依然存在争议。美国全国健康和营养调查发现,在美国青少年中,非-HDL-C 水平存在人种和性别差异:女性非-HDL-C 高于男性;非西班牙裔黑人较白人低;而墨西哥裔男性略高于女性<sup>[18]</sup>。

一项针对国内代谢综合征人群的研究发现,非-HDL-C/HDL-C 与女性代谢综合征患者颈动脉粥样硬化风险相关性更高,是独立预测因子(OR = 2.054,  $P = 0.001$ ),而对男性患者影响更显著的是 ApoB/ApoA(OR = 6.142,  $P < 0.001$ )<sup>[19]</sup>。这表明非-HDL-C 对动脉粥样硬化风险的价值存在性别差异。

非-HDL-C 对心血管死亡风险的预测价值也存在变异性,受性别、年龄、种族、C-反应蛋白(CRP)及肾功能等多种因素影响<sup>[16]</sup>。在 2 型糖尿病患者中,非-HDL-C 与冠心病和心肌梗死发生显著相关,但与卒中风险无明显相关性<sup>[20]</sup>。

此外,也有研究对非-HDL-C 的预测价值高于 LDL-C 这一观点持否定态度。一项针对日本健康人群的筛查选择 3 项参数,即直接检测的 LDL-C(LDL-D)、Friedewald 公式计算的 LDL-C(LDL-F)和非-HDL-C,分析其预测心血管疾病的价值<sup>[21]</sup>。按其水平高低分组进行分析发现,LDL-D 及 LDL-F

的升高与心血管风险的相关性均高于非-HDL-C,因此认为 LDL-C 对于心血管风险的预测作用优于非-HDL-C。

一项荟萃分析结果显示,非-HDL-C 作为治疗靶点对降低心血管风险的评估价值得已验证,但等同于 LDL-C。该研究分析 7 项安慰剂对照的他汀治疗研究,分别在基线和 1 年时检测 LDL-C、非-HDL-C 和 ApoB,旨在评估他汀治疗改善各血脂水平对冠心病风险的影响,结果证实了非-HDL-C 对降低心血管风险的价值(非-HDL-C 每降低 1 个标准差,冠心病风险平均降低 20%),且其价值与 LDL-C 相等(LDL-C 每降低 1 个标准差,冠心病风险平均降低 20.1%),但低于 ApoB(ApoB 每降低 1 个标准差,冠心病风险平均降低 24.4%)<sup>[22]</sup>。

目前 LDL-C 仍然是动脉粥样硬化性心脏病一级和二级预防调脂治疗的首要干预靶点,非-HDL-C 可作为降胆固醇治疗的次要靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM[J]. Diabetes Care, 1990, 13(2):153-169.
- [2] Havel RJ, Rapaport E. Management of primary hyperlipidemia[J]. N Engl J Med, 1995, 332(22):1491-1498.
- [3] Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy[J]. Am J Cardiol, 1998, 81(4A):26B-31B.
- [4] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis[J]. Endocr Pract, 2012, 18 (Suppl 1):1-78.
- [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[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25):2889-2934.
- [6] Grundy SM. An International atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia[J]. Atherosclerosis, 2014, 8(1):561-565.
- [7] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 - executive summary[J]. J Clin Lipidol, 2014, 9(2):129-169.
- [8] Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(10):1363-1368.
- [9] van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk

- score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population [J]. Clin Chem, 2011, 57(3):490-501.
- [10] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins; a meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 307(12):1302-1309.
- [11] Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(3):753-761.
- [12] Masson W, Siniawski D, Lobo M, et al. Association between LDL-C, non HDL-C, and apolipoprotein B levels with coronary plaque regression[J]. Arq Bras Cardiol, 2015, 105(1):11-19.
- [13] Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, et al. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals [J]. Atherosclerosis, 2008, 202(1):289-295.
- [14] Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(4):316-322.
- [15] Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) [J]. Circulation, 2002, 106(20):2537-2542.
- [16] Li C, Ford ES, Tsai J, et al. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among U. S. adults with diagnosed diabetes; the third national health and nutrition examination survey linked mortality study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 10(8): 46.
- [17] Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk[J]. J Atheroscler Thromb, 2004, 11(1): 6-14.
- [18] Dai S, Yang Q, Yuan K, et al. Non High-density lipoprotein cholesterol: distribution and prevalence of high serum levels in children and adolescents; United States National Health and Nutrition Examination Surveys, 2005-2010 [J]. J Pediatr, 2014, 164(2):247-253.
- [19] Qin G, Tu J, Zhang C, et al. The value of the apoB/apoA I ratio and the non-HDL-C/HDL-C ratio in predicting carotid atherosclerosis among Chinese individuals with metabolic syndrome; a cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14:24.
- [20] Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes; the strong heart study[J]. Diabetes Care, 2003, 26(1):16-23.
- [21] Takeuchi T, Nemoto K, Takahashi O, et al. Comparison of cardiovascular disease risk associated with 3 lipid measures in Japanese adults[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5):501-509.
- [22] Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy; a meta-analysis of randomized trials [J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(2):e000759.

(收稿:2016-05-30 修回:2016-08-30)

(本文编辑:丁媛媛)

# 节能减排 低碳出行

