

高密度脂蛋白胆固醇与老年人群全因死亡和原因特异性死亡的关联：一项前瞻性队列研究

吕月¹, 付治卿², 安莉³, 李珊^{1*}

¹解放军总医院第二医学中心保健三科, 北京 100143; ²解放军总医院第二医学中心心内科, 北京 100853; ³解放军总医院第二医学中心呼吸与危重症医学科, 北京 100853

[中图分类号] R543.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0899.2025.0730

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 吕月, 付治卿, 安莉, 等. 高密度脂蛋白胆固醇与老年人群全因死亡和原因特异性死亡的关联: 一项前瞻性队列研究[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1089-1096.

[收稿日期] 2025-05-12 [录用日期] 2025-07-06 [上线日期] 2025-07-30

[摘要] **目的** 探讨高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与老年人群全因死亡及原因特异性死亡之间的关系, 并确定与最低死亡风险相关的最佳HDL-C浓度范围。**方法** 本研究为前瞻性队列研究。共纳入1999—2018年美国国家健康与营养调查(NHANES)中≥60岁的老年个体16 632例。根据HDL-C浓度将研究对象分为5组: <40 mg/dl组($n=2933$)、40~49 mg/dl组($n=4602$)、50~59 mg/dl组($n=3824$)、60~79 mg/dl组($n=3988$)和≥80 mg/dl组($n=1285$)。死亡信息通过与国家死亡指数(NDI)记录链接确定。采用Cox比例风险回归和限制性立方样条曲线分析HDL-C与死亡风险的关联, 并进行亚组分析和敏感性分析。**结果** 多变量调整的Cox比例风险模型结果显示, 与50~59 mg/dl HDL-C组比较, HDL-C<40 mg/dl组全因死亡($HR=1.17$, 95%CI 1.05~1.31, $P=0.006$)、心血管死亡($HR=1.32$, 95%CI 1.08~1.58, $P=0.001$)和非心血管死亡($HR=1.14$, 95%CI 1.02~1.27, $P=0.013$)风险明显增加; HDL-C>80 mg/dl组全因死亡($HR=1.18$, 95%CI 1.03~1.35, $P=0.027$)和非心血管死亡($HR=1.23$, 95%CI 1.03~1.46, $P=0.029$)风险明显增加, 而心血管死亡无明显影响($HR=1.07$, 95%CI 0.88~1.28, $P=0.492$)。限制性立方样条曲线分析显示, HDL-C水平与全因死亡和非心血管死亡呈U型关联, 而与心血管死亡呈反J型关联。这些关联模式在老年男、女性中均持续存在。与最低的全因、心血管和非心血管死亡风险相关的HDL-C水平分别为56 mg/dl (95%CI 53~59 mg/dl)、54 mg/dl (95%CI 51~57 mg/dl)和59 mg/dl (95%CI 56~62 mg/dl)。亚组分析未发现明显的效应变化。敏感性分析结果与主分析结果一致。**结论** 在老年人群中, 极高水平的HDL-C可增加全因死亡和非心血管死亡风险, 但是未增加心血管死亡风险。HDL-C浓度为56 mg/dl时, 全因死亡风险最低。

[关键词] 高密度脂蛋白胆固醇; 老年; 全因死亡; 心血管死亡

Association of high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cause-specific mortality among the elderly population: a prospective cohort study

Lyu Yue¹, Fu Zhi-Qing², An Li³, Li Shan^{1*}

¹Third Department of Healthcare, ²Department of Cardiology, ³Department of Respiratory Medicine and Critical Care Medicine, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: lishan301301@163.com

This work was supported by the National Clinical Research Centre for Geriatric Diseases Open Project (NCRCG-PLAGH-2024016)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and all-cause and cause-specific mortality in the elderly population, and to determine the optimal HDL-C concentration range associated with the lowest mortality risk. **Methods** This prospective cohort study included 16,632 elderly individuals aged ≥60 years from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) between 1999 and 2018. Participants were divided into 5 groups

[基金项目] 国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2024016)

[作者简介] 吕月, 硕士研究生, 从事心血管代谢风险管理方面的研究

[通信作者] 李珊, E-mail: lishan301301@163.com

based on HDL-C levels: <40 mg/dl group ($n=2933$), 40-49 mg/dl group ($n=4602$), 50-59 mg/dl group ($n=3824$), 60-79 mg/dl group ($n=3988$), and ≥ 80 mg/dl group ($n=1285$). Mortality data were obtained by linking records with the National Death Index (NDI). Cox proportional hazards regression and restricted cubic spline curves were used to analyze the association between HDL-C and mortality risk. Subgroup and sensitivity analyses were conducted. **Results** Multivariable-adjusted Cox models showed that, compared with 50-59 mg/dl HDL-C group, HDL-C<40 mg/dl group had significantly higher risks of all-cause mortality ($HR=1.17$, 95%CI 1.05-1.31, $P=0.006$), cardiovascular mortality ($HR=1.32$, 95%CI 1.08-1.58, $P=0.001$), and non-cardiovascular mortality ($HR=1.14$, 95%CI 1.02-1.27, $P=0.013$). HDL-C ≥ 80 mg/dl group had significantly higher risks of all-cause mortality ($HR=1.18$, 95%CI 1.03-1.35, $P=0.027$) and non-cardiovascular mortality ($HR=1.23$, 95%CI 1.03-1.46, $P=0.029$), but no significant effect on cardiovascular mortality ($HR=1.07$, 95%CI 0.88-1.28, $P=0.492$). Restricted cubic spline curves revealed U-shaped associations between HDL-C and all-cause/non-cardiovascular mortality, and an inverse J-shaped association with cardiovascular mortality. These patterns were consistent in both elderly men and women. The HDL-C levels associated with the lowest risk were 56 mg/dl (95%CI 53-59 mg/dl) for all-cause mortality, 54 mg/dl (95%CI 51-57 mg/dl) for cardiovascular mortality, and 59 mg/dl (95%CI 56-62 mg/dl) for non-cardiovascular mortality. Subgroup analyses showed no significant effect modifications. Sensitivity analyses confirmed the primary findings. **Conclusions** In the elderly population, extremely high HDL-C levels increase the risks of all-cause mortality and non-cardiovascular mortality, but do not elevate cardiovascular mortality. The risk of all-cause mortality is the lowest at an HDL-C concentration of 56 mg/dl.

[Key words] high-density lipoprotein cholesterol; elderly; all-cause mortality; cardiovascular mortality

早期的观察性研究表明, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平与全因死亡和心血管死亡呈明显的负相关^[1]。然而, 近年的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 和人类基因研究对这种反向关联提出了质疑。例如, 尽管胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 抑制剂和烟酸能明显提高 HDL-C 水平, 但这些干预措施并未改善心血管结局, 甚至可能增加患者的死亡风险^[2-3]。孟德尔随机化研究也发现, 某些与较高 HDL-C 水平相关的遗传变异也与心血管疾病高风险相关^[4]。新出现的流行病学研究还显示, HDL-C 水平升高与多种不良健康结局存在关联, 包括心血管疾病、感染性疾病、阿尔茨海默病、肿瘤、骨折等^[5-8]。此外, 多项前瞻性队列研究结果显示, HDL-C 水平与普通人群的全因死亡和心血管死亡存在非线性的 U 型关联, 即 HDL-C 水平过低或过高均可能增加患者的死亡风险^[9-10]。

有研究发现, 衰老可能通过改变 HDL 颗粒组分 (如载脂蛋白 A1 多聚体形成增加、载脂蛋白 E 含量降低、血清淀粉样蛋白 A 和补体 C3 含量增加等), 改变 HDL 的结构和功能, 影响其在胆固醇逆向转运、抗炎和抗氧化等生理过程中的作用^[5]。因此探讨 HDL-C 水平与老年人群死亡率之间的关系, 并确定该年龄段人群的最佳 HDL-C 浓度范围, 对于公共卫生和临床实践具有重要意义。然而, 既往研究大多集中在特定疾病人群, 尚缺乏对老年人群的系统性研究。此外, 既往研究多关注低水平 HDL-C 与死亡率的关系, 而对极高水平 HDL-C 的影响尚不清楚。因此, 本研究利用美国全国健康和营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey,

NHANES) 的数据, 探讨 ≥ 60 岁人群中 HDL-C 水平与全因死亡及原因特异性死亡之间的关系, 并确定与最低死亡风险相关的最佳 HDL-C 浓度范围。

1 资料与方法

1.1 数据来源和研究人群 NHANES 是一项由美国国家卫生统计中心 (National Center for Health Statistics, NCHS) 和美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 开发和维护的全国代表性的调查, 采用多阶段分层概率抽样方法, 旨在反映美国同期人口普查数据。本研究提取了 1999—2018 年共 10 个调查周期的数据。NCHS 伦理审查委员会批准了每个 NHANES 周期的伦理审查, 所有成年参与者均签署知情同意书。在 101 316 名研究对象中, 排除年龄 <60 岁 ($n=83 521$)、缺失随访数据 ($n=34$) 或缺失 HDL-C 数据 ($n=1129$) 的个体, 最终纳入 16 632 名 ≥ 60 岁的老年个体进行分析。

1.2 HDL-C 水平的检测 血清 HDL-C 浓度采用 Roche/Hitachi Cobas 6000 分析仪在明尼苏达大学实验室进行检测。根据 HDL-C 浓度切点将所有研究对象分为 5 组: <40 mg/dl ($n=2933$)、40~49 mg/dl ($n=4602$)、50~59 mg/dl ($n=3824$)、60~79 mg/dl ($n=3988$) 和 ≥ 80 mg/dl ($n=1285$)。以死亡风险最低的 HDL-C 水平组作为参对照组。

1.3 临床终点指标 生存状态数据来源于 NHANES 公共链接死亡率文件, 数据截至 2019 年 12 月 31 日。该文件通过概率匹配算法与 NCHS 的国家死亡指数 (national death index, NDI) 文件链接。死亡原因根据国际疾病分类第 10 版 (ICD-10) 进行确定并重新编码, 其中心血管死亡定义为死于心脏疾病和脑血管疾病;

非心血管死亡定义为除心血管死亡外的其他原因引起的死亡。

1.4 协变量 社会人口统计学信息通过计算机辅助访谈系统收集,包括年龄、性别、种族、吸烟和饮酒状况(按每周饮酒次数分类,一次饮酒定义为至少355 ml啤酒、148 ml葡萄酒或44 ml烈酒)。收缩压、舒张压、脉搏、身高和体重[用于计算体重指数(BMI)]在移动检查中心测量。糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L、餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L、糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $\geq 6.5\%$ 或使用胰岛素或口服降糖药。慢性肾脏疾病定义为估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 ml/min。冠心病、卒中、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)和肿瘤由医师诊断或处方药使用确定。阿司匹林和他汀类药物的使用情况通过处方药问卷调查获得。此外,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)浓度通过血样检测获得。

1.5 统计学处理 采用R统计软件(版本4.3.2)和EmpowerStats(X&Y Solutions, Inc., 马萨诸塞州波士顿)完成。鉴于NHANES的复杂设计(包括聚类、分层、无应答概率和过度抽样),所有分析均考虑分层、初级抽样单位和概率权重。计数资料以加权均数[95%置信区间(CI)]表示,计量资料以加权百分比(95%CI)表示。基线特征的差异通过加权线性回归或加权 χ^2 检验进行比较。缺失数据采用链式方程多重插补法处理。

采用多因素Cox比例风险回归模型,估计不同HDL-C水平与全因死亡及原因特异性死亡的风险比(HR)及其95%CI,调整年龄、性别、种族、BMI、

收缩压、舒张压、脉搏、吸烟、饮酒、冠心病、卒中、糖尿病、慢性肾脏疾病、COPD、肿瘤、LDL-C、TG、eGFR、阿司匹林和他汀类药物使用情况。鉴于女性的HDL-C平均浓度高于男性,分别对男性和女性进行单独分析。通过引入双因素交互项,检验极高的HDL-C水平与各协变量对死亡风险的交互作用。采用限制性3次样条曲线分析HDL-C水平与死亡风险之间的剂量-反应关系,与最低死亡风险相关的HDL-C浓度通过曲线上最低HR值确定,其95%CI通过500次重采样生成。敏感性分析在排除随访时间 < 12 个月者,以及在模型中进一步调整累计饮酒量后进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同HDL-C水平的人群基线特征 本研究共纳入16 632名参与者,加权后代表约5100万美国老年人。人群平均年龄为70.1岁(95%CI 69.9~70.3),其中45.0%为男性(95%CI 44.3%~45.8%)。在中位随访8.1年期间,共发生6140例(36.9%)全因死亡,2053例(12.3%)心血管死亡和4087例(24.6%)非心血管死亡。表1展示了不同HDL-C水平的人群基线特征。整个人群的平均HDL-C水平为55.2 mg/dl (95%CI 54.7~55.7),女性的HDL-C水平(60.3 mg/dl, 95%CI 59.7~60.9)明显高于男性(49.0 mg/dl, 95%CI 48.4~49.6) ($P < 0.01$)。与HDL-C水平较低的个体相比,HDL-C ≥ 80 mg/dl的个体占7.7%,其年龄更大,女性和非西班牙裔白人比例更高,饮酒量更多而吸烟率更低,TG水平更低,冠心病、糖尿病、卒中和慢性肾脏疾病的患病率较低($P < 0.0001$)。

2.2 HDL-C与全因死亡和原因特异性死亡的关联

表1 按HDL-C分组的研究人群基线特征

Tab.1 Baseline characteristics of individuals by HDL-C categories

指标	<40 mg/dl (n=2933)	40~49 mg/dl (n=4602)	50~59 mg/dl (n=3824)	60~79 mg/dl (n=3988)	≥ 80 mg/dl (n=1285)	P
HDL-C [mg/dl, 均数(95%CI)]	34.0(33.8, 34.2)	44.5(44.3, 44.6)	54.2(54.0, 54.3)	67.9(67.6, 68.2)	90.7(90.0, 91.3)	<0.0001
年龄[岁, 均数(95%CI)]	69.4(69.1, 69.8)	69.8(69.5, 70.1)	70.2(69.9, 70.6)	70.6(70.2, 70.9)	70.4(69.9, 70.9)	<0.0001
男性[% (95%CI)]	72.3(70.0, 74.4)	57.9(56.2, 59.5)	40.4(38.3, 42.6)	27.8(26.2, 29.6)	19.7(17.2, 22.6)	<0.0001
种族[% (95%CI)]						<0.0001
非西班牙裔白人	79.1(76.5, 81.5)	78.3(76.0, 80.4)	78.3(75.9, 80.5)	80.0(77.9, 81.9)	81.7(78.6, 84.4)	
非西班牙裔黑人	5.4(4.5, 6.5)	7.1(6.2, 8.2)	8.7(7.4, 10.1)	9.6(8.4, 10.9)	11.1(9.2, 13.2)	
西班牙裔	9.4(7.8, 11.2)	8.8(7.3, 10.7)	7.8(6.6, 9.3)	6.0(5.0, 7.1)	3.4(2.5, 4.6)	
其他种族	6.1(4.8, 7.8)	5.7(4.9, 6.7)	5.2(4.4, 6.2)	4.5(3.7, 5.3)	3.9(2.9, 5.2)	
BMI[均数(95%CI)]	30.7(30.4, 31.0)	30.1(29.8, 30.4)	29.1(28.9, 29.4)	27.7(27.5, 28.0)	25.3(24.9, 25.8)	<0.0001
收缩压[mmHg, 均数(95%CI)]	134(133, 135)	135(134, 136)	136(135, 137)	136(135, 137)	137(135, 139)	0.063
舒张压[mmHg, 均数(95%CI)]	68(67, 69)	68(67, 69)	68(68, 69)	69(68, 69)	69(68, 70)	0.516
脉搏[次/min, 均数(95%CI)]	70(70, 71)	70(69, 70)	70(70, 71)	70(70, 71)	70(69, 71)	0.470

(续表)

指标	<40 mg/dl (n=2933)	40~49 mg/dl (n=4602)	50~59 mg/dl (n=3824)	60~79 mg/dl (n=3988)	≥80 mg/dl (n=1285)	P
吸烟情况[% (95%CI)]						<0.0001
从不吸烟	39.9(37.2, 42.6)	47.9(45.8, 50.0)	52.4(50.1, 54.6)	55.2(53.0, 57.4)	51.8(47.8, 55.8)	
既往吸烟	44.2(41.3, 47.2)	39.5(37.8, 41.3)	36.9(34.7, 39.1)	35.3(33.3, 37.4)	38.6(34.7, 42.7)	
当前吸烟	15.9(13.9, 18.1)	12.6(11.4, 13.8)	10.7(9.5, 12.1)	9.4(8.2, 10.8)	9.6(7.6, 12.0)	
饮酒状况[% (95%CI)]						<0.0001
从不饮酒	26.4(24.2, 28.8)	23.6(21.8, 25.6)	22.4(20.5, 24.5)	19.3(17.6, 21.1)	15.9(13.4, 18.7)	
每周≤1次	53.4(50.2, 56.6)	54.4(51.8, 56.9)	53.4(50.9, 55.9)	57.7(55.6, 59.7)	62.9(58.3, 67.4)	
每周>1次	20.1(18.0, 22.3)	22.0(20.2, 24.0)	24.2(22.3, 26.3)	23.1(21.5, 24.7)	21.2(18.1, 24.8)	
冠心病[% (95%CI)]	23.4(21.5, 25.3)	18.2(16.7, 19.9)	12.7(11.3, 14.2)	9.8(8.4, 11.4)	7.7(5.9, 9.9)	<0.0001
卒中[% (95%CI)]	10.3(8.8, 12.0)	8.0(7.0, 9.1)	7.2(6.2, 8.4)	5.6(4.8, 6.5)	6.8(5.2, 9.0)	<0.0001
糖尿病[% (95%CI)]	32.8(30.6, 35.1)	23.8(22.1, 25.6)	17.0(15.6, 18.5)	11.6(10.5, 12.9)	6.1(4.8, 7.8)	<0.0001
慢性肾脏疾病[% (95%CI)]	25.1(23.3, 27.1)	23.8(22.3, 25.5)	21.1(19.6, 22.7)	20.0(18.6, 21.5)	17.5(14.7, 20.8)	<0.0001
COPD[% (95%CI)]	12.0(10.1, 14.1)	10.8(9.5, 12.1)	8.8(7.6, 10.1)	10.0(8.7, 11.5)	11.0(8.8, 13.6)	0.045
肿瘤[% (95%CI)]	23.5(21.3, 25.9)	23.7(22.0, 25.5)	22.6(20.9, 24.4)	22.2(20.5, 24.0)	25.3(22.3, 28.5)	0.398
LDL-C[mg/dl, 均数(95%CI)]	101.6(99.3, 103.9)	113.0(111.3, 114.7)	114.4(112.7, 116.1)	115.3(113.8, 116.9)	113.5(110.7, 116.2)	<0.0001
TG[mg/dl, 均数(95%CI)]	246.7(239.3, 254.1)	172.5(168.8, 176.2)	141.8(138.8, 144.8)	113.7(111.5, 116.0)	91.4(88.5, 94.3)	<0.0001
eGFR [ml/min, 均数(95%CI)]	73.2(72.2, 74.1)	73.9(73.0, 74.7)	75.3(74.5, 76.2)	75.7(74.8, 76.6)	77.4(75.9, 78.8)	<0.0001
阿司匹林[% (95%CI)]	25.9(23.0, 29.1)	24.4(22.3, 26.7)	22.6(20.6, 24.6)	22.4(20.2, 24.8)	22.6(18.5, 27.2)	0.152
他汀类药物[% (95%CI)]	43.1(40.2, 45.9)	42.5(40.4, 44.5)	38.6(36.5, 40.7)	33.3(31.2, 35.5)	27.6(24.3, 31.1)	<0.0001

HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; BML. 体重指数; COPD. 慢性阻塞性肺疾病; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; TG. 甘油三酯; eGFR. 估算的肾小球滤过率。计量资料以加权均数(95%CI)表示, 计数资料以加权百分比(95%CI)表示

多变量调整的Cox比例风险模型结果显示, 在全队列中, 与HDL-C水平为50~59 mg/dl的个体相比, HDL-C≥80 mg/dl的个体全因死亡(HR=1.18, 95%CI 1.03~1.35)和非心血管死亡(HR=1.23, 95%CI 1.03~1.46)风险明显增加, 而心血管死亡(HR=1.07, 95%CI 0.88~1.28)风险未见明显增加。分别对男性和女性进行分析, 结果一致。在男性中, 全因死亡、心血管死亡和非心血管死亡的HR分别为1.33(95%CI 1.02~1.65), 1.06(95%CI 0.78~1.40)和1.37(95%CI 1.02~1.76); 在女性中, 相应的HR分别为1.17(95%CI 1.01~1.35), 1.10(95%CI 0.84~1.44)和1.20(95%CI 1.02~1.39)(图1)。

限制性立方样条曲线分析显示, HDL-C水平与全因死亡和非心血管死亡风险呈U型关联, 而与心血管死亡呈反J型关联。与最低全因死亡、心血管死亡和非心血管死亡风险相关的HDL-C浓度分别为56 mg/dl(95%CI 53~59 mg/dl)、54 mg/dl(95%CI 51~57 mg/dl)和59 mg/dl(95%CI 56~62 mg/dl); 在男性和女性中均观察到类似的剂量-反应模式(图2)。

2.3 HDL-C与全因死亡和原因特异性死亡关联的亚组分析 在按年龄、性别、LDL-C水平、冠心病和糖尿病分层的亚组分析中, 极高水平HDL-C(≥80 mg/dl)与全因死亡和原因特异性死亡的关系保持一致, 未

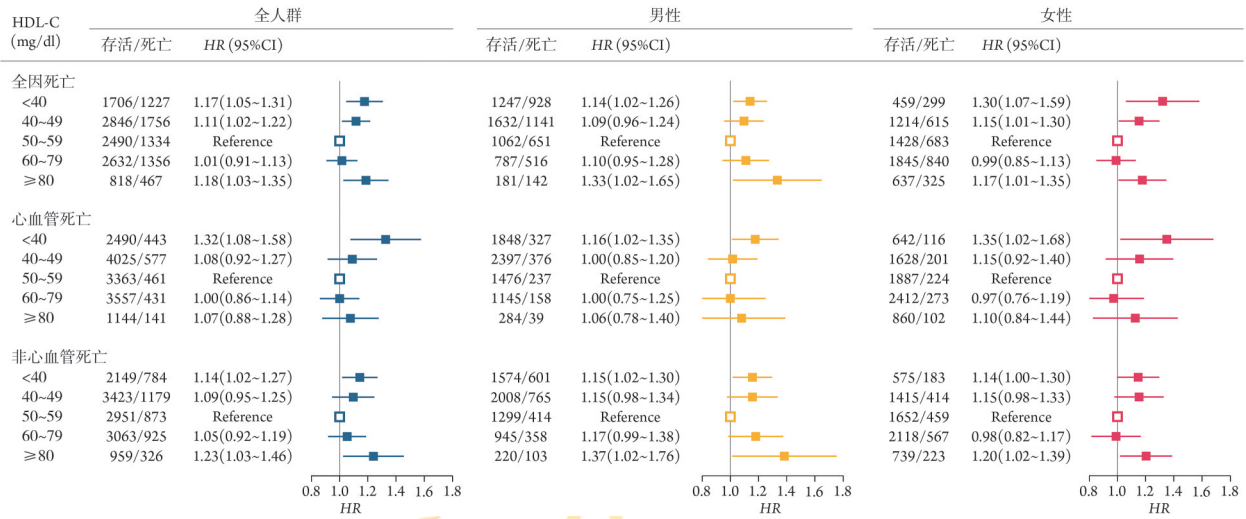
发现明显的效应变化($P>0.05$)(图3)。

2.4 HDL-C与全因死亡和原因特异性死亡的敏感性分析 为减小潜在的逆因果关联偏倚, 排除随访时间<12个月的参与者后, 结果仍然保持稳健。此外, 考虑到饮酒可能升高HDL-C水平, 进一步在模型中调整了个体在12个月内的累计饮酒量, 结果与主分析一致(图4)。

3 讨论

基于美国全国代表性纵向队列, 本研究观察到HDL-C水平与老年人全因、心血管和非心血管死亡之间存在独立的非线性关联。具体而言, HDL-C水平与全因死亡和非心血管死亡呈U型关联, 与心血管死亡呈反J型关联。极高的HDL-C水平(≥80 mg/dl)与全因死亡和非心血管死亡风险增加相关, 但未明显增加心血管死亡风险。这种关联模式在老年男性和女性中均一致。与最低全因死亡风险相关的HDL-C浓度为56 mg/dl(95%CI 53~59 mg/dl)。本研究结果进一步证实极高的HDL-C水平可对健康产生有害影响, 这与HDL-C传统的心血管保护作用形成鲜明对比, 提示在临床实践中需要重新审视HDL-C的管理策略。

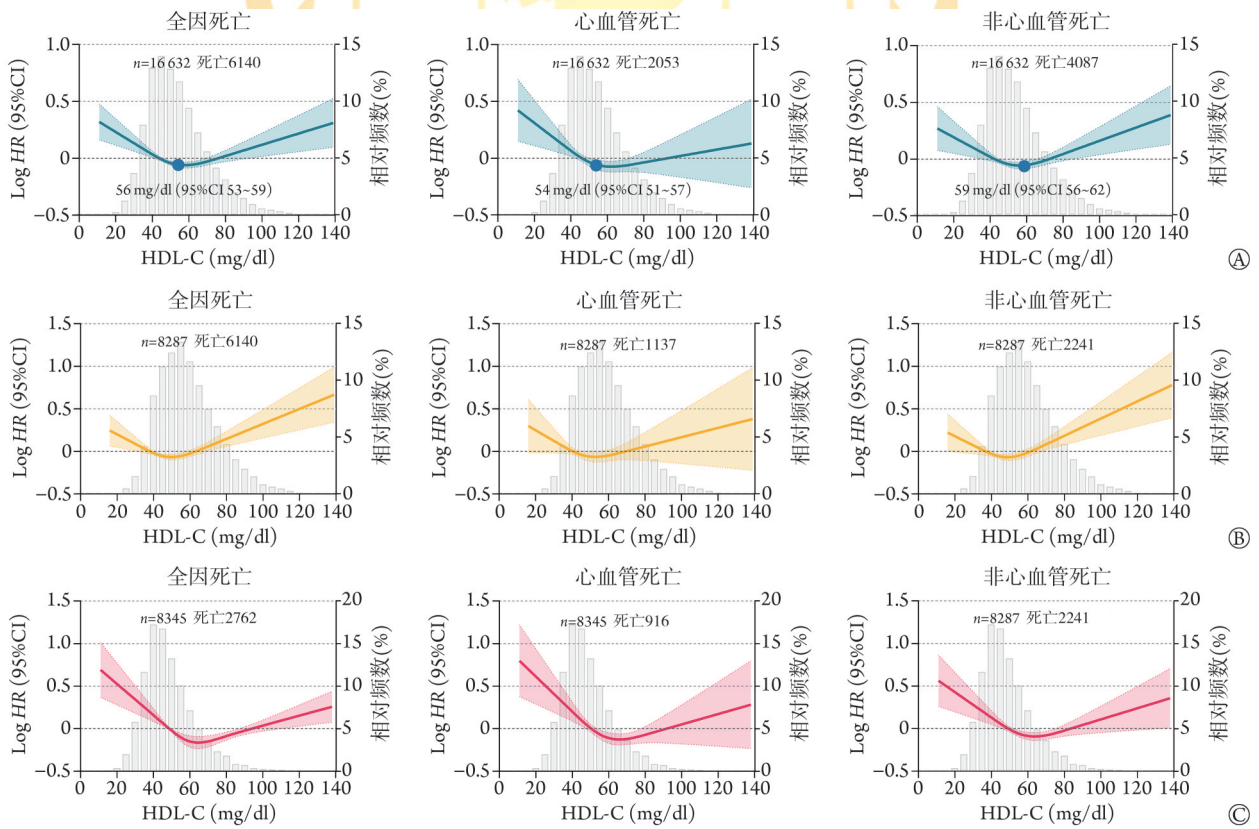
以往研究表明, HDL-C水平与死亡风险之间存



HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; BMI. 体重指数; COPD. 慢性阻塞性肺疾病; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; TG. 甘油三酯; eGFR. 估算的肾小球滤过率。模型调整了年龄、性别、种族、BMI、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟、饮酒、冠心病、卒中、糖尿病、慢性肾脏疾病、COPD、肿瘤、LDL-C、TG、eGFR、阿司匹林、他汀类药物

图1 HDL-C与老年人全因死亡和原因特异性死亡关联的Cox比例风险回归分析

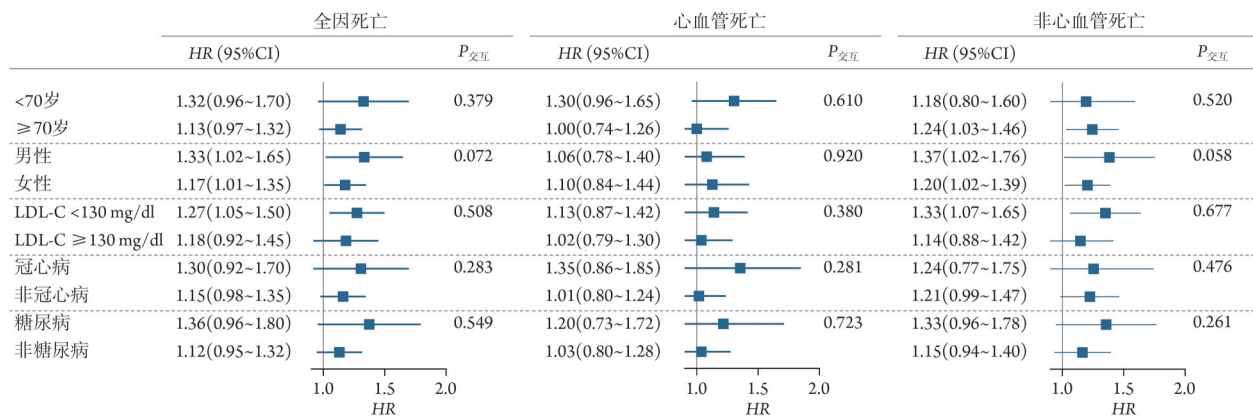
Fig.1 Cox proportional hazards regression analyses of the association between HDL-C and all-cause and cause-specific mortality among the elderly



HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; BMI. 体重指数; COPD. 慢性阻塞性肺疾病; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; TG. 甘油三酯; eGFR. 估算的肾小球滤过率。模型调整了年龄、性别、种族、BMI、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟、饮酒、冠心病、卒中、糖尿病、慢性肾脏疾病、COPD、肿瘤、LDL-C、TG、eGFR、阿司匹林、他汀类药物。实线代表风险比，虚线代表95%置信区间。背景灰色直方图代表HDL-C的频数分布。A. 全人群; B. 男性; C. 女性

图2 HDL-C与老年人全因死亡和原因特异性死亡关联的限制性立方样条曲线

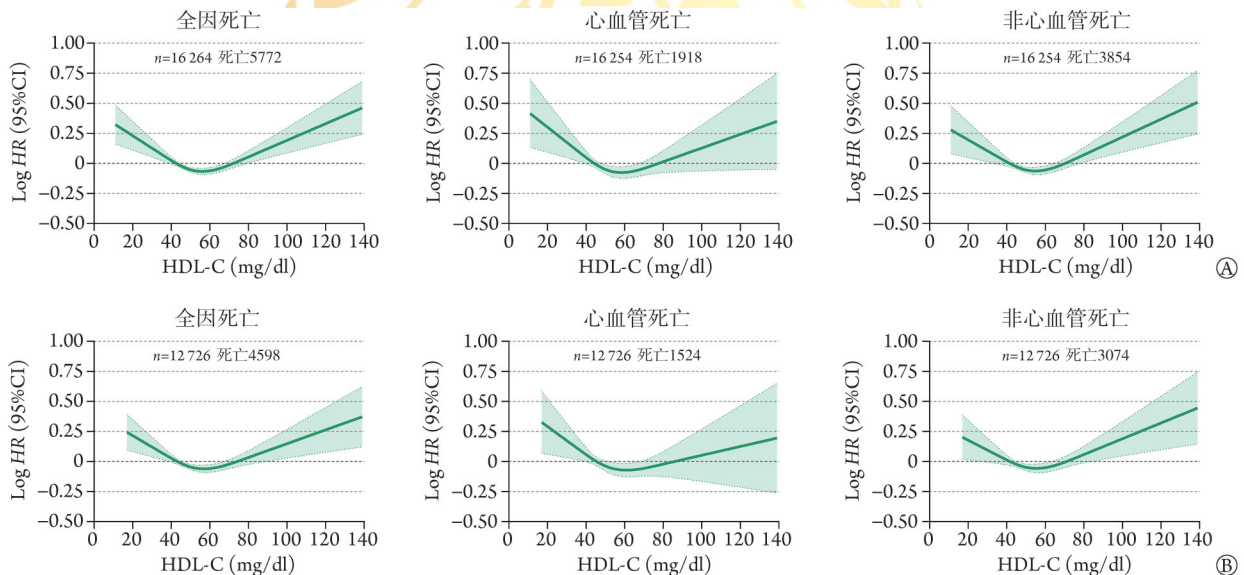
Fig.2 Restricted cubic spline curves of the association between HDL-C and all-cause and cause-specific mortality among the elderly



HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; BMI. 体重指数; COPD. 慢性阻塞性肺疾病; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; TG. 甘油三酯; eGFR. 估算的肾小球滤过率。模型调整了年龄、性别、种族、BMI、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟、饮酒、冠心病、卒中、糖尿病、慢性肾脏疾病、COPD、肿瘤、LDL-C、TG、eGFR、阿司匹林、他汀类药物, 但不调整分层变量

图3 HDL-C极高水平(≥80 mg/dl)与死亡风险关联的分层分析

Fig.3 Stratified analyses of the association between very high HDL-C (≥80 mg/dl) level and mortality risk



HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; BMI. 体重指数; COPD. 慢性阻塞性肺疾病; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; TG. 甘油三酯; eGFR. 估算的肾小球滤过率。A. 删除随访时间<1年的个体, 模型调整了年龄、性别、种族、BMI、收缩压、舒张压、脉搏、吸烟、饮酒、冠心病、卒中、糖尿病、慢性肾脏疾病、COPD、肿瘤、LDL-C、TG、eGFR、阿司匹林、他汀类药物; B. 模型额外调整了累计的饮酒量

图4 HDL-C与老年人全因死亡和原因特异性死亡关联的敏感性分析

Fig.4 Sensitivity analyses of the association between HDL-C and all-cause and cause-specific mortality among the elderly

在非线性关联, 但既往研究多在特定临床环境中开展, 如高血压、冠心病或单一种族人群, 限制了其结果的外推性^[5-7,11-13]。此外, 由于样本量限制, 部分研究未能涵盖HDL-C浓度谱的极端值, 导致统计效力不足。本研究的主要优势在于基于设计良好的NHANES数据, 纳入16 632名≥60岁老年个体(加权代表5100万美国老年人), 样本量大且种族异质性强, 能够全面检查HDL-C浓度谱的极端值, 为扩展现有知识提供了独特的机会。本研究发现, 极低的HDL-C水平与全因、心血管和非心血管死亡风险增加相关, 而极高的HDL-C水平则与全因死亡和非心

血管死亡风险增加相关, 但心血管死亡风险未明显增加, 提示极高HDL-C水平导致的全因死亡风险的增加主要由非心血管死亡驱动。加拿大一项大型人群队列研究也报告了类似结果, 即升高的HDL-C水平与全因死亡风险增加之间的关联似乎主要是由心血管和癌症以外的死亡原因引起^[14]。尽管女性的HDL-C水平普遍高于男性(可能与雌激素导致HDL-C水平升高相关), 但这些非线性关联模式在男性和女性中均一致。此外, 尽管极高HDL-C水平人群的慢性合并症(如冠心病、糖尿病、卒中、肾病等)比例较低, 但其全因死亡和非心血管死亡风险仍增加,

提示极高的HDL-C水平可能是总体健康状况不佳的一个独立风险因素。这些结果强调了一个值得关注的领域,即极高的HDL-C水平对心血管系统以外器官的多效性生物学影响,这对HDL-C作为一种特定的心脏保护生物标志物的合理性提出了挑战。

研究发现, HDL-C \geq 80 mg/dl时死亡风险增加,这与哥本哈根队列研究结果一致^[15]。另一项针对冠心病患者的美国当代队列研究显示,不仅HDL-C \geq 80 mg/dl时全因死亡风险增加,且在60~80 mg/dl时的死亡风险也增加^[6]。此外,本研究发现,与最低全因死亡风险相关的HDL-C浓度为56 mg/dl(95%CI 53~59 mg/dl),心血管死亡风险为54 mg/dl(95%CI 51~57 mg/dl),非心血管死亡风险为59 mg/dl(95%CI 56~62 mg/dl)。这些结果与一项包含37项前瞻性队列研究的汇总分析结果一致,后者显示,HDL-C浓度在54~58 mg/dl时,全因死亡风险最低^[12]。然而,这些浓度远低于哥本哈根队列中的相应浓度。哥本哈根队列中与最低死亡风险相关的HDL-C浓度在男性中为73 mg/dl(42~77 mg/dl),女性中为93 mg/dl(95%CI 66~239 mg/dl)^[15]。这些差异可能源自实验室量化方法和研究人群的不同,例如,黑色人种的HDL-C水平通常低于白色人种,而哥本哈根队列中只包含了北欧的白色人种。鉴于不同的人口统计学方法和生活方式会对HDL-C水平产生影响,因此,本研究结果强调了在不同年龄、种族、地理位置和生活方式的人群中分别探讨最适的HDL-C水平。

在评估HDL-C水平与死亡率关系时,需关注反向因果关系,即严重疾病导致的死亡风险增加影响了HDL-C水平,从而虚假地估计了死亡风险。为减少这种偏倚,本研究在敏感性分析中剔除了随访时间 $<$ 1年的个体,结果未发生明显变化。此外,饮酒与高HDL-C水平相关,因此,长期的酒精消耗可能干扰死亡风险的估计。然而,在进一步调整12个月内的累计饮酒量进行敏感性分析时,结果没有实质性改变,证实了本研究结论的稳健性。

HDL-C水平升高与死亡率增高的可能解释包括:首先,极高的HDL-C水平可能预示其功能失调,例如,从抗动脉粥样硬化变为促动脉粥样硬化,从抗炎变为促炎,以及胆固醇逆向转运功能的降低^[16-17];其次,罕见基因变异可能会导致HDL-C水平升高,但同时与健康产生不利影响^[18];最后,HDL-C的循环浓度不是其功能的最佳指标,高密度脂蛋白的多效应可能取决于其特定颗粒或成分,而不仅仅是胆固醇。

综上所述,HDL-C水平与老年人群的全因、心血管及非心血管死亡呈独立非线性关系。极高水平的HDL-C可增加全因和非心血管死亡风险,但是不

增加心血管死亡风险,提示在临床实践中应当对HDL-C进行适当管理,而不是简单地避免浓度过低。本研究的局限包括:(1)观察性设计无法确定因果关系;(2)残余混杂无法完全排除;(3)HDL-C水平极高的个体数量相对较少,可能影响模型在极值情况下的拟合效果;(4)研究人群为 $>$ 60岁的美国成年人,需谨慎地将结论外推到其他年龄组或种族。未来的研究可借助遗传工具变量或孟德尔随机化设计,进一步明确HDL-C与老年人群死亡风险的因果关联;同时开发并验证高密度脂蛋白颗粒数量、蛋白质组成、胆固醇外流能力的新型功能性指标,以评估其对临床结局的预测价值及潜在收益。

【参考文献】

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, di Angelantonio E, Sarwar N, *et al.* Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 1993-2000.
- [2] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, *et al.* Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1933-1942.
- [3] HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, *et al.* Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1217-1227.
- [4] Richardson TG, Sanderson E, Palmer TM, *et al.* Evaluating the relationship between circulating lipoprotein lipids and apolipoproteins with risk of coronary heart disease: a multivariable Mendelian randomisation analysis[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(3): e1003062.
- [5] von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, *et al.* High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1394-1407.
- [6] Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, *et al.* Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7): 672-680.
- [7] Hussain SM, Ebeling PR, Barker AL, *et al.* Association of plasma high-density lipoprotein cholesterol level with risk of fractures in healthy older adults[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(3): 268-272.
- [8] Li H, Qian F, Zuo Y, *et al.* U-shaped relationship of high-density lipoprotein cholesterol and incidence of total, ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective cohort study[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1624-1632.
- [9] Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, *et al.* Very high high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular mortality[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 167: 43-53.
- [10] Lu J, Han G, Liu X, *et al.* Association of high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cause-specific mortality in a Chinese population of 3.3 million adults: a prospective cohort study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 42: 100874.
- [11] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel insights from human studies on the role of high-density lipoprotein in mortality and noncardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 128-140.

- [12] Zhong GC, Huang SQ, Peng Y, *et al.* HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(11): 1187-1203.
- [13] Yi SW, Park SJ, Yi JJ, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 15.8 million adults[J]. *Int J Epidemiol*, 2021, 50(3): 902-913.
- [14] Ko DT, Alter DA, Guo H, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(19): 2073-2083.
- [15] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2478-2486.
- [16] Soria-Flórido MT, Schröder H, Grau M, *et al.* High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 302: 36-42.
- [17] 王晓雨, 李冰, 刘国晖. 炎症标志物在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断和治疗中应用的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(4): 1173-1181.
- [18] Crea F. High-density lipoproteins, lipoprotein(a), and remnant cholesterol: new opportunities for reducing residual cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1379-1382.

(责任编辑: 张小利)

