

冠心病研究

低密度脂蛋白胆固醇累积暴露对新发急性心肌梗死影响的前瞻性队列研究

宋永健, 杜鑫, 郑梦伊, 刘盈池, 马一涵, 李慧心, 吴寿岭

摘要

目的: 探讨低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)累积暴露对新发急性心肌梗死(AMI)的影响。

方法: 以开滦研究中满足标准的观察对象组成研究队列。依据多次 LDL-C 测量值计算的 LDL-C 升高累积暴露时间及 LDL-C 累积暴露值(cumLDL-C)进行分组, 采用 log-rank 检验比较不同 LDL-C 升高累积暴露时间组及 LDL-C 累积暴露值组在随访期间新发 AMI 累积发病率的差异, 采用多因素 Cox 回归模型分析不同 LDL-C 累积暴露对新发 AMI 的影响, 分别删除服用降脂药、降压药、降糖药人群后, 重复 Cox 回归模型, 进行敏感性分析。

结果: 51 407 例观察对象纳入研究, 平均年龄(52.70 ± 11.92)岁, 其中男性 39 120 例(75.12%), 平均随访(6.84 ± 0.89)年。LDL-C 升高累积暴露 0 年有 37 941 例(73.81%), 累积暴露 2 年有 9361 例(18.21%), 累积暴露 4 年有 3 205 例(6.23%), 累积暴露 6 年有 900 例(1.75%)。LDL-C 升高累积暴露 0 年、2 年、4 年、6 年人群的 AMI 累积发病率分别为 0.73%、1.12%、1.50% 和 2.10%, 差异有统计学意义($\chi^2=36.87, P<0.001$)。经多因素 Cox 回归分析显示, 校正其他混杂因素后, 与 LDL-C 升高累积暴露 0 年相比, LDL-C 升高累积暴露 2 年、4 年、6 年人群发生 AMI 的 HR (95%CI) 分别是 1.28 (1.00~1.63)、1.61 (1.15~2.25)、2.08 (1.23~3.51); 与 cumLDL-C 第一分位组相比, cumLDL-C 第二分位组、第三分位组发生 AMI 的 HR (95%CI) 分别 1.19 (0.91~1.55)、1.39 (1.08~1.80)。增加校正 2006 年度单次 LDL-C 测量值后, 与 LDL-C 升高累积暴露 0 年相比, LDL-C 升高累积暴露 2 年、4 年、6 年人群发生 AMI 的 HR (95%CI) 分别是 1.29 (1.00~1.65)、1.64 (1.13~2.38)、2.15 (1.20~3.84); 与 cumLDL-C 第一分位组相比, cumLDL-C 第二分位组、第三分位组发生 AMI 的 HR (95%CI) 分别 1.18 (0.89~1.56)、1.37 (1.01~1.86)。分别删除服用降脂药、降压药、降糖药人群后, 进行敏感性分析, 结果与以上主要研究结果趋势一致。

结论: LDL-C 的长期变化呈“累积暴露”现象, LDL-C 累积暴露是 AMI 的危险因素, 且独立于单次 LDL-C 测量值。

关键词 低密度脂蛋白胆固醇; 累积暴露; 急性心肌梗死; 危险因素; 前瞻性队列研究

A Prospective Cohort Study of the Effect of Cumulative Exposure to Low Density Lipoprotein Cholesterol on New-onset Acute Myocardial Infarction

SONG Yongjian, DU Xin, ZHENG Mengyi, LIU Yingchi, MA Yihan, LI Huixin, WU Shouling.

Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan (063000), Hebei, China

Corresponding Author: WU Shouling, Email: drwusl@163.com

Abstract

Objectives: To explore the effect of cumulative exposure to low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on new onset acute myocardial infarction (AMI).

Methods: We enrolled participants from the Kailuan group, who met the specific criteria for this study. Participants were grouped according to the different years of cumulative exposure to elevated LDL-C (cumLDL-C) calculated by the repeated LDL-C measured values. Log-rank test was performed to compare cumulative incidence of AMI in different cumLDL-C groups during the follow-up period. Multivariate Cox regression analysis was conducted to explore the effect of cumLDL-C on new onset AMI. The sensitivity analysis was performed after deleting the participants taking lipid-lowering drugs, antihypertensive drugs and hypoglycemic drugs.

Results: 51 407 participants were included in this study, with an average age of (52.70 ± 11.92) years. Among them, 39 120 (75.12%) were males. According to cumulative exposure years of elevated LDL-C, the participants were divided into four groups: cumulative

exposure 0 years, $n=37\,941$ (73.81%), cumulative exposure 2 years, $n=9\,361$ (18.21%), cumulative exposure 4 years, $n=3\,205$ (6.23%); cumulative exposure 6 years, $n=900$ (1.75%). The cumulative incidence of AMI in each group was 0.73%, 1.12%, 1.50%, 2.10%, respectively ($\chi^2=36.87$, $P<0.001$). After adjusting confounding factors, multivariate Cox regression analysis showed that compared with the participants in cumulative exposure with elevated LDL-C 0 years group, HR (95% CI) of the other groups of new onset AMI were 1.28 (1.00-1.63), 1.61 (1.15-2.25), and 2.08 (1.23-3.51), respectively. Compared with the cumLDL-C 1st tertile subgroup, HR (95% CI) of the 2nd and 3rd tertile groups of new onset AMI were 1.19 (0.91-1.55) and 1.39 (1.08-1.80), respectively. After further adjusting the LDL-C value measured at 2006 health examination, compared with the participants in cumulative exposure with elevated LDL-C 0 years group, HR (95% CI) of the other groups of new onset AMI were 1.29 (1.00-1.65), 1.64 (1.13-2.38), 2.15 (1.20-3.84), respectively. Compared with the cumLDL-C 1st tertile subgroup, HR(95% CI) of the 2nd and 3rd tertile subgroups of new onset AMI were 1.18 (0.89-1.56), 1.37 (1.01-1.86), respectively. Results of the sensitivity analysis were similar as above.

Conclusions: The long-term change of LDL-C shows "cumulative exposure" effect, and cumulative exposure to LDL-C is a risk factor for new onset AMI, independent of single LDL-C measurement.

Key words low density lipoprotein cholesterol; cumulative exposure; acute myocardial infarction; risk factors; prospective cohort studies (Chinese Circulation Journal, 2020, 35: 246.)

急性心肌梗死(AMI)是缺血性心肌病的一种严重类型,也是心血管病患者的重要死因^[1-2]。尽管近年来我国经皮冠状动脉介入治疗(PCI)例数增长趋势平稳,治疗越来越标准化和规范化,但2002~2016年我国AMI死亡率总体仍呈上升趋势^[2-3]。因而探究可改变的AMI的危险因素并加以控制来达到预防的目的显得尤为重要。AMI与高血压、糖尿病、高血脂、吸烟等关系密切^[4-6]。单次低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测量值是AMI的危险因素^[7-8],但单次LDL-C易受年龄、生活方式、服用降脂药等因素的影响^[9-10],不足以准确地反映长期的LDL-C水平对AMI发生的影响。以往基于队列研究发现,包括血压^[11]、静息心率^[12]、超敏C反应蛋白(hs-CRP)^[13]在内的心血管病危险因素均存在累积暴露现象,同时证实,危险因素的“累积暴露”与心脑血管事件的关联程度优于危险因素的单次测量值。因而有必要探究LDL-C累积暴露对AMI的影响。开滦研究是一个始于2006年,目前仍正在进行的以功能社区人群为基础的心血管疾病危险因素调查及干预研究,该研究提供了个体重复测量的LDL-C值并随访了AMI事件,我们使用这些资料分析了LDL-C累积暴露与AMI的关联。

1 资料与方法

观察对象:2006~2007年(简称2006年度)由开滦总医院及下属10家医院对开滦集团在职及离退休职工进行了第一次健康体检。此后每两年进行一次健康体检,人体测量、生化指标检测均同第一次

健康体检。将完成2006、2008、2010年度开滦集团健康体检者做为本研究的观察人群。纳入标准:(1)完成2006、2008、2010年度开滦集团健康体检者;(2)3次健康体检LDL-C值均完整者;(3)同意参加本研究并签署知情同意书者。排除标准:2010年度健康体检时存在AMI、脑卒中、心力衰竭及肿瘤病史者。完成了2006、2008、2010年度开滦集团健康体检且LDL-C资料均完整者55 483例,排除AMI病史者1 386例,脑卒中病史者2 268例,肿瘤病史者316例,心力衰竭病史106例,最终纳入统计分析为51 407例。平均年龄为(52.70 ± 11.92)岁,平均随访时间为(6.84 ± 0.89)年。根据LDL-C升高累积暴露时间进行分组[0年:37 941例(73.81%);2年:9 361例(18.21%);4年:3 205例(6.23%);6年:900例(1.75%)]。本研究遵照赫尔辛基宣言,并通过开滦总医院伦理委员会批准。

资料收集:流行病学调查内容、人体测量学指标见本课题组已发表的文献[14]。生化指标测定:所有检查者禁食8 h以上采集空腹静脉血,离心后取上层血清检测LDL-C、空腹血糖(FBG)、hs-CRP等。生化指标测定应用日立7 600自动生化分析仪(日本,日立公司)检测。操作按试剂说明书严格进行,由专业检验师进行操作。

AMI的诊断标准:按照全球统一定义诊断标准^[15]:(1)心肌酶学标志物(以心肌肌钙蛋白为最佳指标)高于第99百分位上限参考值;(2)胸痛持续时间 ≥ 30 min等心肌缺血症状;(3)心电图出现缺血性改变:新发的ST段、T波改变或左束支阻滞;(4)心电图动态变化出现病理性Q波;(5)存活心肌出现局部运动异常的影像学证据;(6)冠状动脉内血栓的血管

造影或尸检鉴定。其中满足 1 及 2~6 条中任意一条即可诊断为 AMI。

LDL-C 累积暴露: LDL-C 升高为 $\text{LDL-C} \geq 3.4 \text{ mmol/L}$ 。LDL-C 升高累积暴露 0 年: 3 次体检均不满足 LDL-C 升高标准; LDL-C 升高累积暴露 2 年: 3 次体检中仅一次满足 LDL-C 升高标准; LDL-C 升高累积暴露 4 年: 3 次体检中任意 2 次满足 LDL-C 升高标准; LDL-C 升高累积暴露 6 年: 3 次体检中均满足 LDL-C 升高标准^[10,12]。

LDL-C 累积暴露值 (cumLDL-C): $\text{cumLDL-C} = [(\text{LDL-C}_1 + \text{LDL-C}_2) / 2 \times \text{time}_{1-2}] + [(\text{LDL-C}_2 + \text{LDL-C}_3) / 2 \times \text{time}_{2-3}]$, 其中 LDL-C_1 、 LDL-C_2 、 LDL-C_3 分别为 2006、2008、2010 年度健康体检所测 LDL-C, time_{1-2} 、 time_{2-3} 为相邻两次 LDL-C 测量的时间间隔^[11]。依据 cumLDL-C 三分位进行分组, 第一分位组 ($n=17\ 140$): $\text{cumLDL-C} < 8.93 \text{ mmol/(L} \cdot \text{年)}$; 第二分位组 ($n=17\ 160$): $8.93 \text{ mmol/(L} \cdot \text{年)} \leq \text{cumLDL-C} < 10.99 \text{ mmol/(L} \cdot \text{年)}$; 第三分位组 ($n=17\ 107$): $\text{cumLDL-C} \geq 10.99 \text{ mmol/(L} \cdot \text{年)}$ 。

高血压: 收缩压 (SBP) ≥ 140 和 (或) 舒张压 (DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 或虽然 $\text{SBP} < 140 \text{ mmHg}$ 和 $\text{DBP} < 90 \text{ mmHg}$, 但正在使用降压药或有高血压病史^[16]。

糖尿病: $\text{FBG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 和 (或) 虽然 $\text{FBG} < 7.0 \text{ mmol/L}$, 但正在使用降糖药或有糖尿病史^[17]。

体重指数 (BMI) 水平: 偏低: $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$; 正常: $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24 \text{ kg/m}^2$; 超重或肥胖: $\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$ ^[18]。

hs-CRP 水平: 低水平: $\text{hs-CRP} < 1 \text{ mg/L}$; 中水平: $1 \text{ mg/L} \leq \text{hs-CRP} < 3 \text{ mg/L}$; 高水平: $\text{hs-CRP} \geq 3 \text{ mg/L}$ ^[19]。

观察随访和终点事件: 将完成 2010 年度健康体检时间作为随访起点, 以发生 AMI 或至随访结束 (2017 年 12 月 31 日) 为随访终点。每年 AMI 事件信息由开滦社会保障信息系统获取, 由经过培训的医务人员到上述医院记录。所有诊断均由专业医师根据住院病历进行确认。

统计学方法: 健康查体数据均由各医院经统一培训的专人录入, 通过网络上传至开滦总医院计算机室服务器, 形成 Oracle10.2 数据库, 采用 SAS9.2 统计软件进行分析。正态性计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计量资料不符合正态分布以中位数 (P_{25} , P_{75}) 表示, 组间差异采用方差分析。计数资料用例 (%) 表示, 组间差异采用 χ^2 检验。采用 log-rank 检验比较不同 LDL-C 升高累积暴露时间

及 cumLDL-C 三分位组在随访期间新发 AMI 累积发病率的差异。采用多变量 Cox 比例风险回归分别分析不同 LDL-C 升高累积暴露时间及 cumLDL-C 三分位组对 AMI 事件的影响, 分别删除服用降脂药、降压药、降糖药人群后, 重复 Cox 模型, 进行敏感性分析。以 $P < 0.05$ (双侧检验) 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 LDL-C 升高累积暴露时间人群基本情况比较 (表 1)

在不同 LDL-C 升高累积暴露时间人群中, 年龄、男性、SBP、DBP、2006 年度 LDL-C 测量值 (LDL-C_{2006})、2008 年度 LDL-C 测量值 (LDL-C_{2008})、2010 年度 LDL-C 测量值 (LDL-C_{2010})、FBG、BMI、hs-CRP、高血压及糖尿病检出率、吸烟、饮酒、体育锻炼、服降脂药、服降压药及服降糖药比率差异均存在统计学意义 ($P < 0.001$)。

2.2 不同 LDL-C 累积暴露人群的 AMI 累积发病率比较 (图 1)

平均随访 (6.84 ± 0.89) 年, AMI 的发病密度为 11.98 万人年。LDL-C 升高累积暴露 0 年、2 年、4 年和 6 年的 AMI 累积发病率分别为 0.73%、1.12%、1.50% 和 2.10%, 且差异有统计学意义 ($\chi^2 = 36.87$, $P < 0.001$); cumLDL-C 第一分位组、第二分位组和第三分位组的 AMI 累积发病率分别为 0.68%、0.89% 和 1.15%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 23.19$, $P < 0.001$)。

2.3 LDL-C 累积暴露对 AMI 影响的多因素 Cox 回归分析 (表 2)

以是否存在 AMI (0=否, 1=是) 为因变量, 分别以不同 LDL-C 升高累积暴露时间 (以累积暴露 0 年为对照组) 及 cumLDL-C 三分位组间 (以第一分位组为对照组) 为自变量, 校正性别、年龄、BMI、hs-CRP、高血压、糖尿病、服降脂药、吸烟、饮酒、体育锻炼之后, 进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: 与累积暴露 0 年相比, LDL-C 升高累积暴露 2 年、4 年和 6 年的发生 AMI 的 HR (95%CI) 分别是 1.28 (1.00~1.63)、1.61 (1.15~2.25)、2.08 (1.23~3.51); 与 cumLDL-C 第一分位组相比, 其余两组发生 AMI 的 HR (95%CI) 分别 1.19 (0.91~1.55)、1.39 (1.08~1.80)。

为探究 LDL-C 累积暴露对 AMI 的危害是否受单次 LDL-C 测量值的影响,在上述模型的基础上,增加校正 2006 年度 LDL-C 测量值,结果显示:与 LDL-C 累积暴露 0 年相比,LDL-C 升高累积暴露 2

年、4 年和 6 年发生 AMI 的 HR (95%CI)分别是 1.29 (1.00~1.65)、1.64 (1.13~2.38)、2.15 (1.20~3.84);与 cumLDL-C 第一分位组相比,其余两组发生 AMI 的 HR (95%CI)分别 1.18 (0.89~1.56)、1.37 (1.01~1.86)。

表 1 不同 LDL-C 升高累积暴露时间人群基线情况(2010 年度)比较($\bar{x} \pm s$)

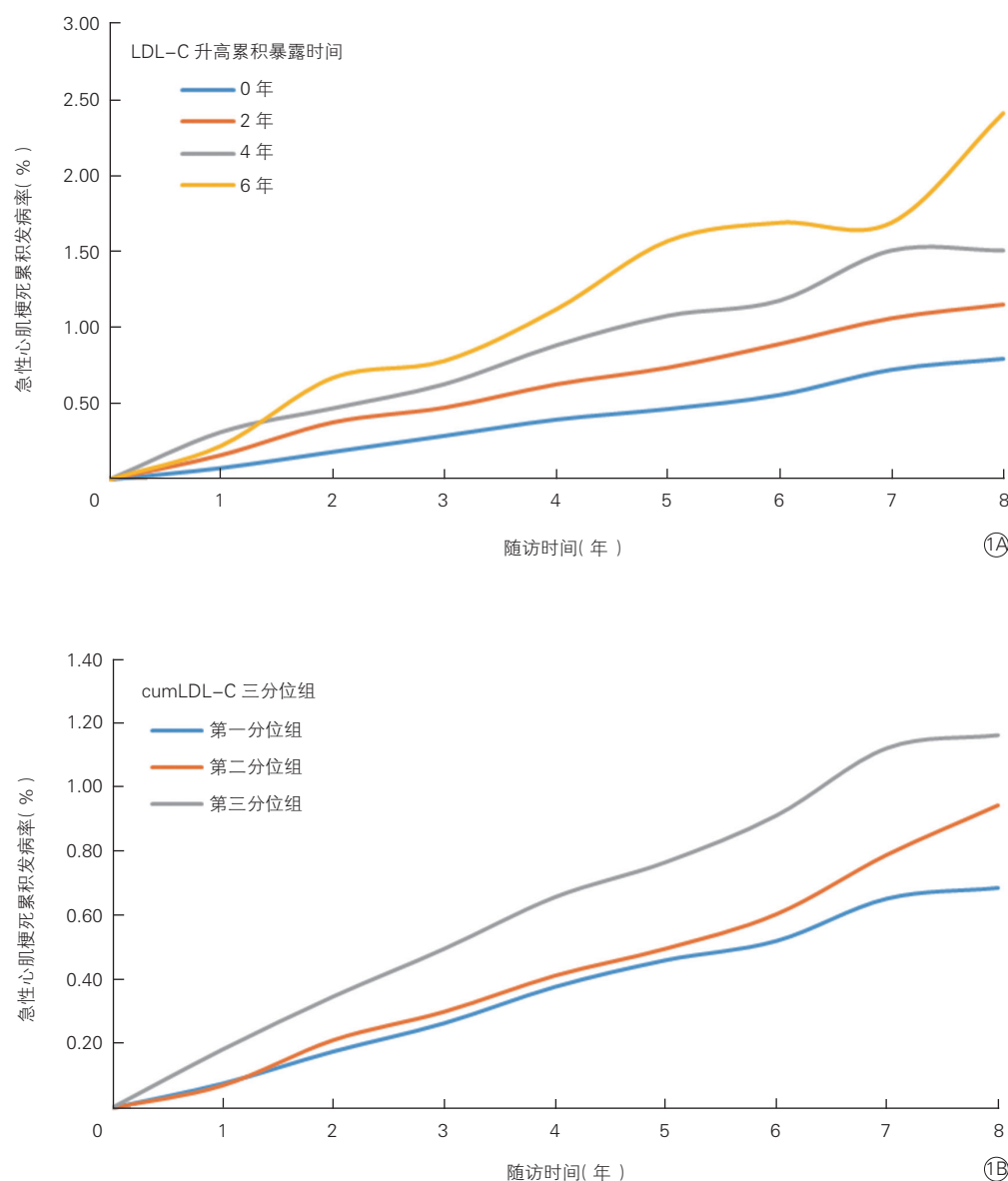
项目	LDL-C 升高累积暴露时间				F/ χ^2	P 值
	0 年 (n=37 941)	2 年 (n=9 361)	4 年 (n=3 205)	6 年 (n=900)		
年龄 (岁)	51.60 $\pm$ 11.87	55.46 $\pm$ 11.53	56.85 $\pm$ 11.56	55.63 $\pm$ 10.83	432.53	< 0.001
男性 [例 (%)]	29 285 (77.19)	6 853 (73.21)	2 268 (70.76)	714 (79.33)	122.97	< 0.001
收缩压 (mmHg)	129.00 $\pm$ 18.58	133.53 $\pm$ 19.43	135.17 $\pm$ 19.84	136.96 $\pm$ 20.53	255.69	< 0.001
舒张压 (mmHg)	83.76 $\pm$ 10.69	85.14 $\pm$ 10.86	85.27 $\pm$ 11.05	86.44 $\pm$ 11.37	66.87	< 0.001
体重指数 (kg/m ²)	24.91 $\pm$ 3.37	25.57 $\pm$ 3.35	25.63 $\pm$ 3.28	25.86 $\pm$ 3.30	137.85	< 0.001
体重指数 [例 (%)]						
<18.5 kg/m ²	2 595 (6.84)	475 (5.07)	172 (5.37)	20 (2.22)	315.65	< 0.001
18.5~24 kg/m ²	14 104 (37.17)	2 826 (30.19)	944 (29.45)	258 (28.67)		
≥ 24 kg/m ²	21 242 (55.99)	6 060 (64.74)	2 089 (65.18)	622 (69.11)		
LDL-C ₂₀₀₆ (mmol/L)	2.12 $\pm$ 0.65	2.57 $\pm$ 0.92	3.24 $\pm$ 0.86	4.04 $\pm$ 0.52	4 814.81	< 0.001
LDL-C ₂₀₀₈ (mmol/L)	2.32 $\pm$ 0.59	3.08 $\pm$ 0.76	3.75 $\pm$ 0.64	4.13 $\pm$ 0.54	9 734.87	< 0.001
LDL-C ₂₀₁₀ (mmol/L)	2.38 $\pm$ 0.58	3.04 $\pm$ 0.86	3.53 $\pm$ 0.81	4.05 $\pm$ 0.51	6 487.99	< 0.001
空腹血糖 (mmol/L)	5.54 $\pm$ 1.39	5.83 $\pm$ 1.72	5.93 $\pm$ 1.83	5.80 $\pm$ 1.66	146.86	< 0.001
超敏 C 反应蛋白 (mg/L)*	0.95 (0.40,2.17)	1.30 (0.70,2.99)	1.41 (0.79,3.00)	1.50 (0.80,3.10)	39.26	< 0.001
超敏 C 反应蛋白 [例 (%)]						
< 1 mg/L	19 447 (51.26)	3 586 (38.31)	1 116 (34.82)	296 (32.89)	842.91	< 0.001
1~3 mg/L	11 737 (30.93)	3 476 (37.13)	1 267 (39.53)	364 (40.44)		
> 3 mg/L	6 757 (17.81)	2 299 (24.56)	822 (25.65)	240 (26.67)		
吸烟 [例 (%)]	14 753 (38.88)	3 485 (37.23)	1 099 (34.29)	354 (39.33)	32.23	< 0.001
饮酒 [例 (%)]	13 793 (36.35)	3 320 (35.47)	1 016 (31.70)	350 (38.89)	32.15	< 0.001
体育锻炼 [例 (%)]	5 001 (13.18)	1 520 (16.24)	578 (18.03)	199 (22.11)	149.17	< 0.001
高血压 [例 (%)]	16 410 (43.25)	4 801 (51.29)	1 740 (54.29)	500 (55.56)	339.92	< 0.001
糖尿病 [例 (%)]	3 292 (8.68)	1 286 (13.74)	472 (14.73)	123 (13.67)	310.21	< 0.001
服降脂药 [例 (%)]	234 (0.62)	134 (1.43)	48 (1.50)	16 (1.78)	88.13	< 0.001
服降压药 [例 (%)]	6 116 (15.86)	2 057 (21.97)	773 (24.12)	224 (24.89)	329.22	< 0.001
服降糖药 [例 (%)]	1 279 (3.37)	493 (5.27)	161 (5.02)	29 (3.22)	87.71	< 0.001

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;LDL-C₂₀₀₆:2006 年度低密度脂蛋白胆固醇测量值;LDL-C₂₀₀₈:2008 年度低密度脂蛋白胆固醇测量值;LDL-C₂₀₁₀:2010 年度低密度脂蛋白胆固醇测量值。*:以中位数 (P₂₅, P₇₅) 表示。1 mmHg=0.133 kPa

表 2 LDL-C 累积暴露对急性心肌梗死影响的多因素 Cox 回归分析

参数	发病人数 (例)	随访时间 (人年)	发病密度 (万人年)	模型 1 HR (95%CI)	模型 2 HR (95%CI)	模型 3 HR (95%CI)
LDL-C 升高累积暴露时间						
0 年 (n=37 941)	266	261 031.92	10.19	1.00	1.00	1.00
2 年 (n=9 361)	95	63 143.84	15.05	1.49 (1.18~1.88)	1.28 (1.00~1.63)	1.29 (1.00~1.65)
4 年 (n=3 205)	44	21 256.70	20.70	2.05 (1.49~2.82)	1.61 (1.15~2.25)	1.64 (1.13~2.38)
6 年 (n=1 900)	16	6 037.90	26.50	2.63 (1.59~4.35)	2.08 (1.23~3.51)	2.15 (1.20~3.84)
P _{trend}	—	—	—	<0.001	<0.001	<0.001
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	—	—	—	0.98 (0.87~1.15)
LDL-C 累积暴露值						
第一分位组 (n=17 140)	109	119 940.31	9.09	1.00	1.00	1.00
第二分位组 (n=17 160)	135	118 564.82	11.39	1.26 (0.98~1.62)	1.19 (0.91~1.55)	1.18 (0.89~1.56)
第三分位组 (n=17 107)	177	112 965.22	15.67	1.76 (1.39~2.24)	1.39 (1.08~1.80)	1.37 (1.01~1.86)
P _{trend}	—	—	—	<0.001	0.010	0.045
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	—	—	—	1.02 (0.89~1.16)

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;LDL-C₂₀₀₆:2006 年度低密度脂蛋白胆固醇测量值。模型 1:以是否存在急性心肌梗死 (0=否,1=是)为因变量,以 LDL-C 升高累积暴露时间(以累积暴露 0 年为对照组)及 LDL-C 累积暴露值三分位组间(以第一分位组为对照组)为自变量,进行 Cox 回归分析;模型 2:在模型 1 的基础上校正性别、年龄、体重指数、超敏 C 反应蛋白、高血压、糖尿病、服降脂药、吸烟、饮酒、体育锻炼。模型 3:在模型 2 的基础上增加校正 2006 年度 LDL-C 测量值。—:无



注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; cumLDL-C: LDL-C 累积暴露值

图 1 不同 LDL-C 升高累积暴露时间(1A)和不同 LDL-C 累积暴露值人群的急性心肌梗死累积发病率(1B)

2.4 敏感性分析(表 3)

为了排除降脂药、降压药、降糖药对 LDL-C 累积暴露与 AMI 关联的混杂影响,分别删除服用降脂药、降压药、降糖药人群后,重复 Cox 模型,进行敏感性分析。结果显示:在未服用降脂药、降压药、降糖药人群中,相对于 LDL-C 升高累积暴露 0 年,LDL-C 升高累积暴露 6 年发生 AMI 的 HR (95%CI)

分别是 2.08 (1.23~3.52)、2.02 (1.03~3.97)、1.92 (1.12~3.30);在未服用降脂药、降压药、降糖药人群中,与 cumLDL-C 第一分位组相比,第三分位组发生 AMI 的 HR (95%CI)分别 1.39 (1.07~1.79)、1.48 (1.09~2.02)、1.33 (1.02~1.73)。增加校正 2006 年度 LDL-C 测量值后,LDL-C 累积暴露对 AMI 影响的差异无统计学意义。

表 3 LDL-C 累积暴露对急性心肌梗死影响的敏感性分析

参数	模型 1 HR (95%CI)	模型 2 HR (95%CI)	模型 3 HR (95%CI)
LDL-C 升高累积暴露时间			
敏感性 1 (n=50 975)			
0 年 (n=37 707)	1.00	1.00	1.00
2 年 (n=9 227)	1.48 (1.17~1.88)	1.27 (0.99~1.62)	1.21 (0.94~1.56)
4 年 (n=3 157)	2.02 (1.47~2.79)	1.57 (1.12~2.21)	1.46 (1.02~2.09)
6 年 (n=884)	2.65 (1.60~4.39)	2.08 (1.23~3.52)	1.87 (1.08~3.23)
P_{trend}	<0.001	<0.001	<0.001
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	1.07 (0.97~1.17)
敏感性 2 (n=42 337)			
0 年 (n=31 925)	1.00	1.00	1.00
2 年 (n=7 304)	1.60 (1.21~2.13)	1.39 (1.04~1.87)	1.32 (0.97~1.78)
4 年 (n=2 432)	2.04 (1.37~3.07)	1.62 (1.06~2.47)	1.48 (0.95~2.30)
6 年 (n=676)	2.69 (1.42~5.08)	2.02 (1.03~3.97)	1.79 (0.89~3.59)
P_{trend}	<0.001	<0.001	0.013
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	1.08 (0.97~1.20)
敏感性 3 (n=49 445)			
0 年 (n=36 662)	1.00	1.00	1.00
2 年 (n=8 868)	1.39 (1.09~1.78)	1.18 (0.91~1.52)	1.11 (0.85~1.45)
4 年 (n=3 044)	1.85 (1.31~2.61)	1.43 (1.00~2.06)	1.32 (0.90~1.92)
6 年 (n=871)	2.58 (1.53~4.34)	1.92 (1.12~3.30)	1.70 (0.97~2.99)
P_{trend}	<0.001	<0.001	0.037
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	1.08 (0.98~1.19)
LDL-C 累积暴露值			
敏感性 4 (n=50 975)			
第一分位组 (n=17 001)	1.00	1.00	1.00
第二分位组 (n=17 043)	1.25 (0.97~1.61)	1.18 (0.90~1.54)	1.15 (0.87~1.53)
第三分位组 (n=16 931)	1.76 (1.38~2.23)	1.39 (1.07~1.79)	1.34 (0.98~1.82)
P_{trend}	<0.001	<0.001	<0.001
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	1.03 (0.90~1.18)
敏感性 5 (n=42 337)			
第一分位组 (n=14 484)	1.00	1.00	1.00
第二分位组 (n=14 556)	1.33 (0.98~1.80)	1.25 (0.91~1.73)	1.22 (0.87~1.70)
第三分位组 (n=13 297)	1.89 (1.41~2.54)	1.48 (1.09~2.02)	1.39 (0.95~2.02)
P_{trend}	<0.001	0.013	0.090
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	1.05 (0.89~1.24)
敏感性 6 (n=49 445)			
第一分位组 (n=16 488)	1.00	1.00	1.00
第二分位组 (n=16 612)	1.28 (0.99~1.67)	1.19 (0.91~1.57)	1.20 (0.90~1.60)
第三分位组 (n=16 345)	1.72 (1.34~2.21)	1.33 (1.02~1.73)	1.34 (0.97~1.84)
P_{trend}	<0.001	0.038	0.079
LDL-C ₂₀₀₆	—	—	0.99 (0.86~1.15)

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; LDL-C₂₀₀₆: 2006 年度低密度脂蛋白胆固醇测量值。敏感性 1、4: 删除服用降脂药人群; 敏感性 2、5: 删除服用降压药人群; 敏感性 3、6: 删除服用降糖药人群。模型 1: 以是否存在急性心肌梗死 (0=否, 1=是) 为因变量, 以 LDL-C 升高累积暴露时间 (以累积暴露 0 年为对照组) 及 LDL-C 累积暴露值三分位组间 (以第一分位组为对照组) 为自变量进行 Cox 回归分析; 模型 2: 在模型 1 的基础上校正性别、年龄、体重指数、超敏 C 反应蛋白、高血压、糖尿病、服降脂药、吸烟、饮酒、体育锻炼。模型 3: 在模型 2 的基础上增加校正 2006 年度 LDL-C 测量值。—: 无

3 讨论

基于开滦研究队列, 依据多次 LDL-C 测量值

计算的 LDL-C 升高累积暴露时间进行分组, 我们发现, LDL-C 的长期变化存在“累积暴露”现象, 在不同 LDL-C 升高累积暴露时间组, 包括年龄、SBP、FBG 等在内的基线资料均存在明显的组间差

异 ($P<0.001$), 各组间存在着良好的异质性。因此, LDL-C 与血压^[11]、静息心率^[12]、hs-CRP 暴露^[13]在内的心血管病危险因素一样, 其长期变化亦存在“累积暴露”现象。

本研究不仅证明了 LDL-C 的长期变化存在“累积暴露”现象, 还发现 LDL-C 累积暴露是 AMI 的危险因素, 校正年龄等影响因素后, 相对与 LDL-C 升高累积暴露 0 年, LDL-C 升高累积暴露 6 年发生 AMI 的风险增加了 1.08 倍, 与 cumLDL-C 低暴露者(第一分位组)相比, cumLDL-C 高暴露者(第三分位组)发生 AMI 的风险增加了 39%, 且随着 LDL-C 升高累积暴露时间及数值的增加, 发生 AMI 的风险亦呈上升趋势 ($P_{\text{trend}}<0.001$), 其危害存在明显的剂量效应。LDL-C 累积暴露对于 AMI 的发生风险具有一定的预测价值, 这进一步证实了 LDL-C “累积暴露”现象真实存在, 且具有一定的临床诊断意义。

此外, 为了探究 LDL-C 累积暴露对 AMI 的危害是否受单次 LDL-C 测量值的影响, 我们增加校正了单次 LDL-C 测量值, 结果发现, 累积暴露 6 年发生 AMI 的风险较累积暴露 0 年增加了 1.15 倍, cumLDL-C 高暴露者(第三分位组)较低暴露者(第一分位组)者发生 AMI 的风险增加了 37%, 而单次 LDL-C 测量值对 AMI 的影响无统计学意义, 由此可见, LDL-C 累积暴露对 AMI 的危害, 是独立于单次 LDL-C 测量值的, 且其预测价值优于单次 LDL-C 测量值。

以往基于队列研究发现, SBP 等心血管危险因素的累积暴露与心脑血管事件的关联程度优于危险因素的单次测量值, 这亦支持本研究的结论。首先, 干扰单次 LDL-C 测量值因素较多, 如年龄、生活方式、服用降脂药等^[9-10], 单次 LDL-C 测量值不足以代表个体长时间的 LDL-C 水平; 其次, LDL-C 升高患者通过改善生活习惯、服用降脂药等方式来使 LDL-C 降至理想水平^[9-10], 这可以降低因基线 LDL-C 升高所引起的 AMI 风险^[12], 单次 LDL-C 测量值对 AMI 发病风险的评估未能考虑到 LDL-C 变化所产生的影响; 最后, 动脉粥样硬化是 AMI 的主要发病特点^[20], LDL-C 增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要危险因素, LDL-C 升高暴露 3~4 年可导致动脉粥样硬化, 而短期 LDL-C 暴露未能检测出上述结果^[21-22], 血管的病变的发生需要一定时间的 LDL-C 的危险暴露, 显然单次测量值无法评估一段时间内 LDL-C 升高暴露的危害。本研究克服了单次 LDL-C 测量值的诸多局限性, 采用多次 LDL-C 测

量值计算的 LDL-C 升高累积暴露时间及 cumLDL-C 来评估 AMI 的发生风险, 结果较单次 LDL-C 测量值更为可靠。

以往研究发现, 服用降脂药^[23]、降压药^[24]、降糖药^[25]可降低 AMI 的发生风险。为了排除降脂药、降压药、降糖药对 LDL-C 累积暴露对 AMI 风险评估所造成的混杂影响, 我们进行了敏感性分析, 发现 LDL-C 累积暴露对 AMI 的危害并不受服用降脂药、降压药、降糖药的影响。LDL-C 对 AMI 的累积危害是无法通过服用药物消除的。由此可见, 减少 LDL-C 累积暴露才是降低 AMI 发生风险的关键。

本研究不仅为 AMI 的预防提供了新的临床依据, 也为了解 LDL-C 的危害提供了新的途径。因此, 在关注单次 LDL-C 测量值的同时, 也应该进一步关注 LDL-C 累积暴露带来的危害。对于 LDL-C 升高的患者, 应通过改善饮食及生活方式, 将 LDL-C 降至理想水平, 当未达标时应及早应用药物治疗, 减少 LDL-C 累积暴露时间及 cumLDL-C, 降低发生 AMI 的风险。对于 LDL-C 正常的人群, 也要通过平衡膳食, 提倡健康生活方式, 来控制 LDL-C 不上升, 使 LDL-C 保持在理想水平, 尽可能降低 AMI 的发生风险, 从而提高生活质量。

本研究存在一定的局限性: (1) 平均随访时间 6.84 年, 相对较短, 可能不足以使终点事件完全发生。(2) 研究对象为北方开滦集团人群, 不足以代表所有人群, 此结果尚有待在其他人群中验证。

总之, LDL-C 的长期变化呈“累积暴露”现象, LDL-C 累积暴露是 AMI 的危险因素, 且独立于单次 LDL-C 测量值。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD 2017 disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1789-1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [3] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data[J]. Lancet, 2015, 385(9966): 441-451. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60921-1.
- [4] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(3): 206-210. DOI: 10.3969/j.

- issn. 1000-3614. 2015. 03. 003.
- [5] Jensen G, Nyboe J, Appleyard M, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Copenhagen, II: smoking, alcohol intake, physical activity, obesity, oral contraception, diabetes, lipids, and blood pressure[J]. *Eur Heart J*, 1991, 12(3): 298-308. DOI: 10. 1093/oxfordjournals. eurheartj. a059894.
- [6] Salonen JT, Puska P, Kottke TE. Smoking, blood pressure and serum cholesterol as risk factors of acute myocardial infarction and death among men in Eastern Finland[J]. *Eur Heart J*, 1981, 2(5): 365-373. DOI: 10. 1093/oxfordjournals. eurheartj. a061221.
- [7] Ebrahim S, Sung J, Song YM, et al. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2006, 333(7557): 22. DOI: 10. 1136/bmj. 38855. 610324. 80.
- [8] 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[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 PtB): 2889-934. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2013. 11. 002.
- [9] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(2): 115. DOI: 10. 1016/j. rec. 2017. 01. 002.
- [10] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 10. 001.
- [11] Pool LR, Ning H, Wilkins J, et al. Use of long-term cumulative blood pressure in cardiovascular risk prediction models[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(11): 1096-1100. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2018. 2763.
- [12] Zhao Q, Li H, Wang A, et al. Cumulative resting heart rate exposure and risk of all-cause mortality: results from the kailuan cohort study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 402-412. DOI: 10. 1038/srep40212.
- [13] 宁春红, 田俊, 贾岛, 等. 累积高敏 C 反应蛋白暴露与全因死亡的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2016, 24(10): 967-973. DOI: 10. 16439/j. cnki. 1673-7245. 2016. 10. 015.
- [14] Wu S, An S, Li W, et al. Association of trajectory of cardiovascular health score and incident cardiovascular disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5): e194758. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2019. 4758.
- [15] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2551-2267. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehs184.
- [16] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344. DOI: 10. 19538/j. nk2018040108.
- [18] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2002, 23(1): 5-10. DOI: 10. 3760/j. issn: 0254-6450. 2002. 01. 003.
- [19] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 499-511. DOI: 10. 1161/01. cir. 0000052939. 59093. 45.
- [20] Konishi M, Iso H, Komachi Y, et al. Associations of serum total cholesterol, different types of stroke, and stenosis distribution of cerebral arteries: the akita pathology study[J]. *Stroke*, 1993, 24(7): 954-964.
- [21] Bullock BC, Clarkson TB, Lehner ND, et al. Atherosclerosis in Cebus albifrons monkeys. Clinical and pathologic studies[J]. *Exp Mol Pathol*, 1969, 10(1): 39-62. DOI: 10. 1161/01. str. 24. 7. 954.
- [22] Lofland HB Jr, Clarkson TB, St Clair RW, et al. Atherosclerosis in Cebus albifrons monkeys. I. Sterol metabolism[J]. *Exp Mol Pathol*, 1968, 8(3): 302-313. DOI: 10. 1016/s0014-4800(68)80002-4.
- [23] The Fukuoka Heart Study Group. Medication for hypercholesterolemia and the risk of nonfatal acute myocardial infarction: case-control study in Japan[J]. *Circ J*, 2002, 66(5): 463-468.
- [24] Alderman MH, Ooi WL, Madhavan S, et al. Treatment-induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction[J]. *JAMA*, 1989, 262(7): 920-924.
- [25] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589. DOI: 10. 1056/NEJMoa0806470.

(收稿日期 :2019-10-02)

(编辑 : 许菁)