

## 血脂异常研究

## 高密度脂蛋白胆固醇对动脉粥样硬化性心血管疾病及肿瘤发生风险的影响

关旭敏<sup>1</sup> 吴寿岭<sup>2</sup> 夏云龙<sup>1</sup>

## 摘要

目的: 探讨高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)及肿瘤发生风险的影响。

方法: 采用前瞻性研究方法, 以 2006~2007 年参加开滦集团职工标准化健康体检的职工 92 297 人为研究对象。根据基线 HDL-C 的五分位水平将人群分为 5 组, HDL-C<1.23 mmol/L 组( $n=17\ 907$ ), HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组( $n=18\ 535$ ), HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组( $n=18\ 419$ ), HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组( $n=18\ 904$ ), HDL-C  $\geq 1.84$  mmol/L 组( $n=18\ 532$ )。随访至 2014 年 12 月 31 日, 终点事件为发生 ASCVD、肿瘤或者死亡。采用 Cox 比例风险回归分析 HDL-C 与 ASCVD、肿瘤发生风险的关系。

结果: 平均随访 7.9 年期间, 3 338 例(3.6%)发生 ASCVD, 2 370 例(2.6%)发生肿瘤。与 HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组比较, HDL-C<1.23 mmol/L 组增加 19% 的 ASCVD 发生风险(HR=1.19, 95% CI: 1.06~1.33), HDL-C  $\geq 1.84$  mmol/L 组增加 22% 的肿瘤发生风险(HR=1.22, 95% CI: 1.07~1.38)。

结论: 低水平的 HDL-C (<1.23 mmol/L) 增加 ASCVD 的发生风险, 高水平的 HDL-C ( $\geq 1.84$  mmol/L) 可能增加肿瘤的发生风险。

关键词 高密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 肿瘤; 危险因素

## Associations Between Serum High-density Lipoprotein Cholesterol Level and Atherosclerosis Cardiovascular Disease or Cancer

GUAN Xumin<sup>1</sup>, WU Shouling<sup>2</sup>, XIA Yunlong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

Co-corresponding Authors: WU Shouling, Email: drwusl@163.com; XIA Yunlong, Email: yunlong\_xia@126.com

## Abstract

Objectives: Cardiovascular disease and cancer are the leading causes of death worldwide. Our objective was to investigate the associations between serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and atherosclerosis cardiovascular disease (ASCVD) or cancer among Chinese adults in Kailuan cohort.

Methods: A total of 92 297 Chinese participants from the Kailuan cohort who underwent a standardized medical examination between 2006 and 2007 were included. The participants were divided into five groups based on baseline quintile levels of HDL-C. They were followed up until ASCVD or cancer diagnosis or death or until December 31, 2014. Cox regression analyses were performed to determine the association between HDL-C and ASCVD or cancer.

Results: 3 338 (3.6%) participants developed ASCVD and 2 370 (2.6%) participants developed cancer during a mean of 7.9 years follow-up. Compared with the fourth group (HDL-C 1.60-1.83 mmol/L), participants in the lowest quintile of HDL-C (HDL-C <1.23 mmol/L) faced 19% increased risk of ASCVD (HR= 1.19, 95% CI: 1.06-1.33), participants in the upper-most quintile of HDL-C (HDL-C  $\geq 1.84$  mmol/L) faced 22% increased risk of cancer (HR=1.22, 95% CI: 1.07-1.38).

Conclusions: We found that low level of HDL-C (<1.23 mmol/L) is associated with increasing ASCVD risk, while high level of HDL-C ( $\geq 1.84$  mmol/L) is associated with increasing cancer risk in this population.

基金项目: 教育部长江学者奖励计划(T2017124); 大连市医学重点专科“登峰计划”科研项目(2022DF015)

作者单位:<sup>1</sup>大连医科大学附属第一医院 心内科, 大连 116011; <sup>2</sup>开滦总医院 心内科, 唐山 063000

通信作者: 吴寿岭 Email: drwusl@163.com; 夏云龙 Email: yunlong\_xia@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2023) 07-0711-06 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.07.004

**Key words:** high-density lipoprotein cholesterol; atherosclerosis cardiovascular disease; cancer; risk factor

**Funding:** Chang Jiang Scholars Program (T2017124); Medical Science Research Program of Dalian (2022DF015)

(Chinese Circulation Journal, 2023, 38: 711.)

随着肿瘤心脏病学这一新兴交叉学科快速发展, 心血管疾病危险因素在肿瘤的发生发展中起到的作用也逐渐被关注, 包括年龄、性别、种族, 以及一些可改变的危险因素如肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常、吸烟、饮酒等<sup>[1]</sup>。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)具有抗炎、抗氧化等生物学作用, 其在动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)中的作用已被阐明<sup>[2]</sup>, 低 HDL-C 已被证实会增加 ASCVD 的发病率<sup>[3]</sup>。但近年来的多项研究表明, 提高 HDL-C 水平对心血管疾病或动脉粥样硬化的进展没有好处<sup>[4-5]</sup>。此外, HDL-C 和肿瘤之间的关系仍不明确<sup>[6]</sup>。本研究利用开滦队列探讨 HDL-C 对 ASCVD 及肿瘤发生的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究为来自开滦队列的前瞻性队列研究, 研究对象为 2006~2007 年在开滦公司所属的 11 家医院接受了标准化健康检查的 101 510 位开滦煤矿公司职工和退休人员, 此后每 2 年进行一次健康体检。排除标准: 2006~2007 年体检时存在以下情况: (1) 有癌症史 ( $n=377$ ); (2) 有心肌梗死病史 ( $n=1\ 316$ ); (3) 有脑卒中病史 ( $n=2\ 556$ ); (4) 癌症或 ASCVD (心肌梗死或脑卒中) 病史不详 ( $n=2\ 689$ ); (5) HDL-C 或空腹血糖数据不完整 ( $n=612$ ); (6) 使用调脂药物者 ( $n=963$ ); (7) 其他不完整数据 ( $n=700$ )。最终纳入统计分析为 92 297 例。根据基线 HDL-C 的五分位水平将人群分为 5 组: HDL-C < 1.23 mmol/L 组 ( $n=17\ 907$ ), HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组 ( $n=18\ 535$ ), HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组 ( $n=18\ 419$ ), HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组 ( $n=18\ 904$ ), HDL-C  $\geq 1.84$  mmol/L 组 ( $n=18\ 532$ )。本研究已获开滦总医院伦理委员会的批准 ([2006] 医伦字 5 号)。所有参与者均签署知情同意书。

### 1.2 资料收集

在基线体检时, 通过标准化问卷收集流行病学内容, 包括年龄、性别、文化程度、收入、婚姻状况、生活方式、吸烟、饮酒、体育锻炼情况和既往

病史。生化指标测定: 禁食 8 h 以上采集空腹静脉血, 离心后取上层血清检测 HDL-C、血浆葡萄糖等。生化指标测定应用日立 7 600 自动生化分析仪检测。操作按试剂说明书严格进行, 由专业检验师进行操作。高血压的诊断标准: 至少 2 次休息时测量血压为收缩压  $\geq 140$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或舒张压  $\geq 90$  mmHg 或虽然血压未满足上述标准但正在使用降压药物或既往有高血压病史。糖尿病: 空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或正在使用降糖药物或既往有糖尿病病史。ASCVD 包括心肌梗死或缺血性脑卒中。

### 1.3 观察随访和终点事件

所有参与者均被随访, 以发生 ASCVD、肿瘤、死亡或至随访结束 (2014 年 12 月 31 日) 为随访终点。每年是否发生 ASCVD、肿瘤、死亡等的健康数据由开滦社会保障信息系统获取, 所有诊断均使用 ICD-10 系统进行编码, 由专业医师根据住院病历进行确认。

### 1.4 统计学方法

采用 SAS 9.1 统计软件、SPSS 13.0 和 R 软件进行数据统计分析。计量资料符合正态分布以均数  $\pm$  标准差表示; 计量资料不符合正态分布以中位数 ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) 表示。计数资料以例 (%) 表示。采用单变量及多变量 Cox 比例风险回归模型, 分析不同水平 HDL-C 对 ASCVD 或肿瘤发生的影响, 结果以 95%CI 和 HR 表示。连续随访时间内 ASCVD 和肿瘤的发生率采用 Kaplan-Meier 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。利用 R 软件基于多因素 Cox 比例风险模型, 分析不同水平的 HDL-C 与 ASCVD、肿瘤发生的连续风险比, 并绘制样条函数。

## 2 结果

### 2.1 不同 HDL-C 水平人群临床资料比较(表 1)

研究共纳入 92 297 例研究对象, 其中男性 73 342 例, 女性 18 955 例, 平均年龄为 ( $50.98 \pm 12.36$ ) 岁。低水平的 HDL-C 人群男性比例、吸烟比例、甘油三酯水平及体重指数均较高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。高水平的 HDL-C 人群老年比例、饮酒比例、合并高血压比例、合并糖尿病比例、总胆固醇水平均较高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。

表 1 不同 HDL-C 水平人群临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

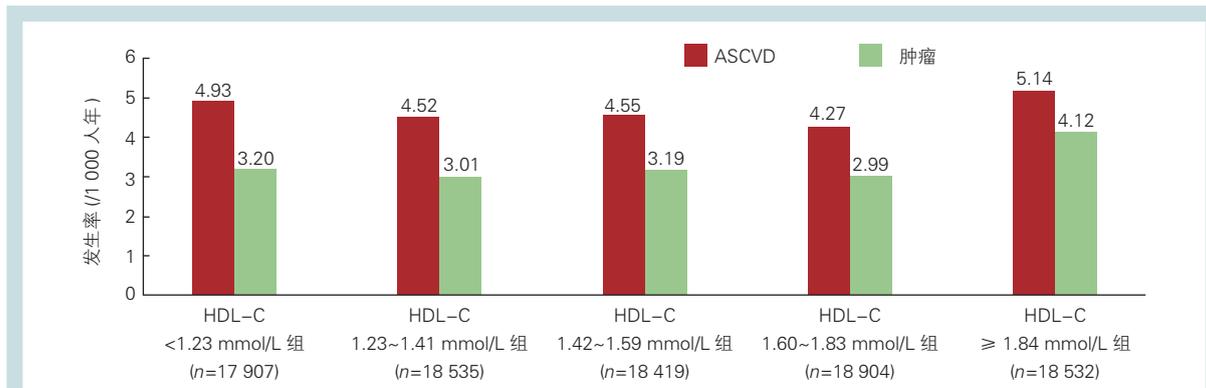
项目	所有患者 (n=92 297)	HDL-C<1.23 mmol/L 组 (n=17 907)	HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组 (n=18 535)	HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组 (n=18 419)	HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组 (n=18 904)	HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组 (n=18 532)	P 值
年龄 (岁)	51.0 ± 12.4	49.8 ± 12.6	49.9 ± 12.5	50.4 ± 12.2	50.9 ± 12.2	53.9 ± 11.9	0.000
男性 [例 (%)]	73 342 (79.5)	14 834 (82.8)	15 194 (82.0)	14 546 (79.0)	14 628 (77.4)	14 140 (76.3)	0.000
体育锻炼 [例 (%)]	13 736 (14.9)	3 216 (18.0)	2 959 (16.0)	2 580 (14.0)	2 348 (12.4)	2 633 (14.2)	0.000
吸烟 [例 (%)]	28 280 (30.6)	5 962 (33.3)	6 292 (33.9)	5 435 (29.5)	5 191 (27.5)	5 400 (29.1)	0.000
饮酒 [例 (%)]	16 501 (17.9)	2 722 (15.2)	3 112 (16.8)	3 240 (17.6)	3 321 (17.6)	4 106 (22.2)	0.000
高血压 [例 (%)]	39 544 (42.8)	7 067 (39.5)	7 554 (40.8)	7 910 (42.9)	8 220 (43.5)	8 793 (47.4)	0.000
收缩压 (mmHg)	130.5 ± 20.9	128.9 ± 20.2	129.5 ± 20.8	130.3 ± 20.7	130.5 ± 20.9	133.3 ± 21.5	0.000
舒张压 (mmHg)	83.4 ± 11.8	83.0 ± 11.7	83.2 ± 11.8	83.4 ± 11.7	83.4 ± 11.8	84.2 ± 11.9	0.000
糖尿病 [例 (%)]	8 191 (8.9)	1 616 (9.0)	1 651 (8.9)	1 581 (8.6)	1 576 (8.3)	1 767 (9.5)	0.001
空腹血糖 (mmol/L)	5.47 ± 1.65	5.47 ± 1.62	5.51 ± 1.57	5.46 ± 1.57	5.43 ± 1.64	5.47 ± 1.85	0.001
总胆固醇 (mmol/L)	4.95 ± 1.15	4.58 ± 1.02	4.83 ± 1.07	4.91 ± 1.12	5.01 ± 1.15	5.39 ± 1.24	0.000
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.36 ± 0.88	2.33 ± 0.87	2.45 ± 0.88	2.39 ± 0.88	2.33 ± 0.85	2.28 ± 0.91	0.000
甘油三酯 (mmol/L) <sup>*</sup>	1.26 (0.89, 1.92)	1.33 (0.90, 2.05)	1.31 (0.92, 1.99)	1.25 (0.90, 1.88)	1.22 (0.88, 1.81)	1.23 (0.86, 1.87)	0.000
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 ± 3.5	25.4 ± 3.6	25.4 ± 3.5	25.1 ± 3.4	24.8 ± 3.5	24.4 ± 3.5	0.000
服用降压药物 [例 (%)]	8 959 (9.7)	1 944 (10.9)	2 048 (11.0)	1 745 (9.5)	1 540 (8.1)	1 682 (9.1)	0.000
服用降糖药物 [例 (%)]	1 905 (2.1)	474 (2.6)	408 (2.2)	320 (1.7)	333 (1.8)	370 (2.0)	0.000
发生 ASCVD [例 (%)]	3 338 (3.6)	681 (3.8)	649 (3.5)	648 (3.5)	625 (3.3)	735 (4.0)	0.005
发生肿瘤 [例 (%)]	2 370 (2.6)	446 (2.5)	435 (2.3)	456 (2.5)	440 (2.3)	593 (3.2)	0.000

注: HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病。<sup>\*</sup> 以中位数 (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) 表示。1 mmHg=0.133 kPa。

## 2.2 不同 HDL-C 水平人群 ASCVD 和肿瘤的发生率

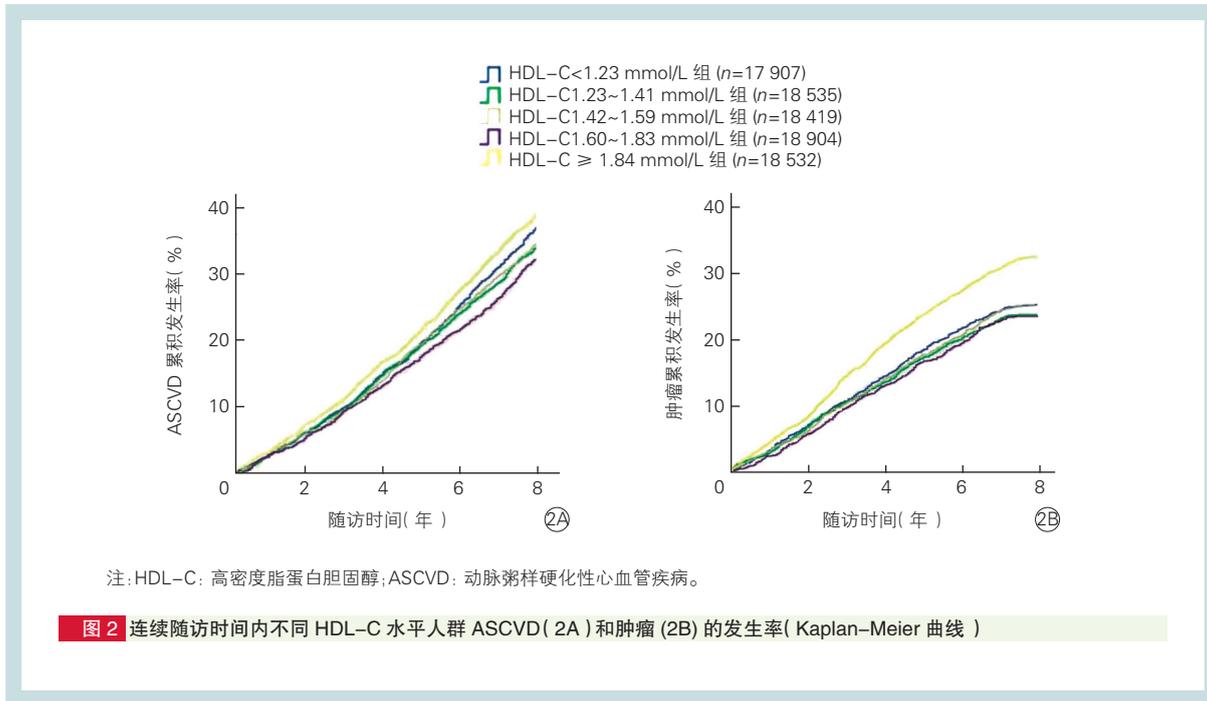
经过平均 7.9 年的随访, 3 338 例 (3.6%) 发生 ASCVD, 1 005 例 (1.1%) 发生心肌梗死, 2 401 例 (2.6%) 发生缺血性脑卒中, 其中 68 例 (0.07%) 发生心肌梗死合并缺血性脑卒中; 2 370 例 (2.6%) 发生肿瘤。不同组别 ASCVD 的发生率, 在 HDL-C<1.23 mmol/L 组为 4.93/1 000 人年, HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组为 4.52/1 000 人年, HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组为 4.55/1 000 人年, HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组为 4.27/1 000 人年, HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组为 5.14/1 000 人年, P=0.005。不同组别肿瘤的发生率在 HDL-C<1.23 mmol/L 组

为 3.20/1 000 人年, HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组为 3.01/1 000 人年, HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组为 3.19/1 000 人年, HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组为 2.99/1 000 人年, HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组为 4.12/1 000 人年, P=0.000, 见图 1。综上, HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组 ASCVD 及肿瘤的发生率均最高, HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组 ASCVD 及肿瘤的发生率均最低。连续随访时间内不同 HDL-C 水平人群 ASCVD 和肿瘤的发生率 (Kaplan-Meier 曲线) 见图 2, 在不同的随访时间内, HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组 ASCVD 及肿瘤的发生率均最高。



注: HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病。

图 1 不同 HDL-C 水平人群 ASCVD 和肿瘤的发生率



### 2.3 不同 HDL-C 水平对 ASCVD 和肿瘤发生风险影响的 Cox 回归分析(表 2)

以是否发生 ASCVD 和肿瘤(0=否, 1=是)为因变量, 分别以不同水平的 HDL-C 为自变量, 校正基线年龄、性别、体育锻炼、吸烟、饮酒、总胆固醇、高血压、糖尿病和体重指数之后, 进行多因素 Cox 回归分析。结果表明, 以 HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组作为参考, HDL-C < 1.23 mmol/L 组、HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组、HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组、HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组发生 ASCVD 的 HR(95%CI)

分别为 1.19 (1.06~1.33)、1.06 (0.95~1.19)、1.10 (0.98~1.22)、1.02 (0.92~1.14),  $P=0.024$ ; 与 HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组比较, HDL-C < 1.23 mmol/L 组增加 19% 的 ASCVD 发生风险。HDL-C < 1.23 mmol/L 组、HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组、HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组、HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组发生肿瘤的 HR (95% CI) 分别为 1.10 (0.96~1.25)、1.04 (0.91~1.19)、1.10 (0.96~1.25)、1.22 (1.07~1.38),  $P=0.030$ 。与 HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组比较, HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组增加 22% 的肿瘤发生风险。

**表 2** 不同 HDL-C 水平对 ASCVD 和肿瘤发生风险影响的 Cox 回归分析 [HR(95%CI)]

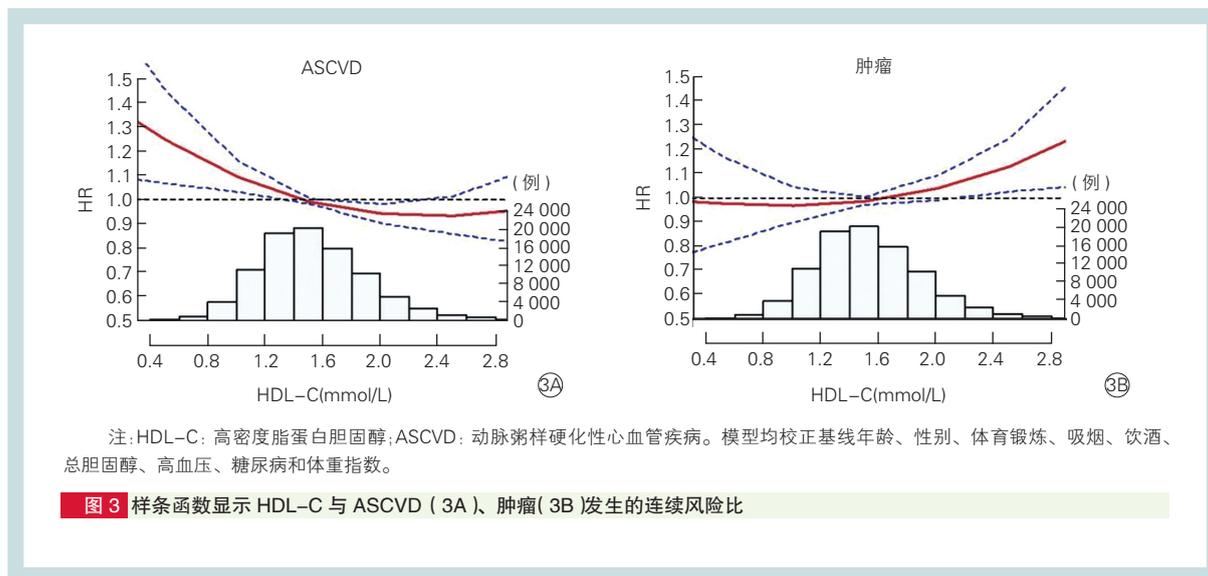
项目	HDL-C <1.23 mmol/L 组 (n=17 907)	HDL-C 1.23~1.41 mmol/L 组 (n=18 535)	HDL-C 1.42~1.59 mmol/L 组 (n=18 419)	HDL-C 1.60~1.83 mmol/L 组 (n=18 904)	HDL-C ≥ 1.84 mmol/L 组 (n=18 532)	P 值
ASCVD						
模型 1	1.13 (1.01~1.26)	1.06 (0.95~1.18)	1.07 (0.95~1.19)	1.00	1.20 (1.08~1.33)	0.012
模型 2	1.17 (1.05~1.31)	1.09 (0.98~1.22)	1.09 (0.98~1.22)	1.00	1.05 (0.95~1.17)	0.079
模型 3	1.19 (1.06~1.33)	1.06 (0.95~1.19)	1.10 (0.98~1.22)	1.00	1.02 (0.92~1.14)	0.024
肿瘤						
模型 1	1.07 (0.94~1.22)	1.01 (0.88~1.15)	1.06 (0.93~1.21)	1.00	1.39 (1.22~1.57)	0.000
模型 2	1.13 (0.99~1.29)	1.06 (0.93~1.21)	1.10 (0.96~1.25)	1.00	1.21 (1.06~1.36)	0.049
模型 3	1.10 (0.96~1.25)	1.04 (0.91~1.19)	1.10 (0.96~1.25)	1.00	1.22 (1.07~1.38)	0.030

注: HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病。模型 1: 未校正; 模型 2: 校正基线年龄、性别; 模型 3: 校正基线年龄、性别、体育锻炼、吸烟、饮酒、总胆固醇、高血压、糖尿病和体重指数。

### 2.4 样条函数分析

利用样条函数分析 HDL-C 与 ASCVD 和肿瘤发

生的连续风险比(图 3), 结果显示低水平 HDL-C 会增加 ASCVD 风险, 高水平 HDL-C 会增加肿瘤风险。



### 3 讨论

众所周知, 血脂异常是 ASCVD 的危险因素, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和 ASCVD 的发生和发展密切相关<sup>[7]</sup>, 当过量的脂蛋白 (如 LDL) 积聚在内皮下时, 动脉粥样硬化开始形成。HDL 不仅可以通过诱导胆固醇从外周逆向转运至肝脏, HDL 还能防止 LDL-C 被活性氧化, 防止氧化的 LDL 对内皮细胞造成的不良影响<sup>[8]</sup>。此外, HDL 能促进内皮细胞产生一氧化氮, 发挥抗凋亡和抗炎作用, 进而阻止动脉粥样硬化的形成<sup>[9]</sup>。因此, 低水平的 HDL-C 增加 ASCVD 的发病率是合理的<sup>[10]</sup>, 然而, 在他汀类药物治疗的背景下, HDL-C 的治疗性提高并没有产生对心血管疾病的有益作用<sup>[4]</sup>。流行病学研究也提示, 过高的 HDL-C 水平反而会增加心血管疾病的发生及全因死亡<sup>[5, 11]</sup>。这种现象可能与 HDL-C 的功能相关<sup>[12]</sup>, HDL-C 外排功能而不是其浓度在预防 ASCVD 的过程中起着更重要的作用<sup>[13]</sup>。本研究与既往研究结果相似, HDL-C 低于 1.23 mmol/L 时, 明显增加 ASCVD 的发生风险, 过高水平的 HDL-C ( $\geq 1.84$  mmol/L) 并没有降低 ASCVD 的发生率。

目前关于 HDL-C 和肿瘤之间关系的流行病学研究数据仍较少, 并且研究报告的结果并不一致<sup>[14-15]</sup>。传统上, 人们认为 HDL-C 是“好”胆固醇<sup>[16]</sup>。一项 Meta 分析<sup>[14]</sup>显示, 在校正了年龄、性别、吸烟、糖尿病、LDL-C 和体重指数后, HDL-C 与癌症发病率呈负相关。然而, 近年来随着研究的进展, 这

一观念逐渐遭到了多次挑战, 研究者提倡“好”胆固醇这一概念是时候丢弃了<sup>[17]</sup>。Yang 等<sup>[15]</sup>研究揭示了 HDL-C 与癌症发病率之间存在 U 型关系, 表明 HDL-C 水平过高或者过低均容易导致癌症的发生。一项巢式病例对照研究报道, 高水平的血清 HDL-C 和载脂蛋白 A1 (ApoA1) 增加乳腺癌风险, 尽管其潜在机制尚不清楚<sup>[18]</sup>。一项 Meta 分析提示, 低血浆 HDL-C 水平未能预测特异性部位癌症风险的增加<sup>[19]</sup>。另有研究发现, HDL-C 水平较高的个体有较高的非心血管和全因死亡风险<sup>[20]</sup>。一项纳入 37 项前瞻性队列研究表明, HDL-C 水平与各种原因引起的死亡、心血管疾病死亡和癌症死亡呈 J 型剂量-反应关系, 极高和极低的 HDL-C 水平均可增加死亡风险<sup>[21]</sup>。这些研究表明, 较高的 HDL-C 水平可能并不代表良好的预后。可以猜想, 如此多的死亡患者可能部分归因于癌症。

本研究提示, 高水平 HDL-C 可能增加肿瘤的发生风险。可有以下解释, 越来越多的学者认为 HDL 的保护作用与其功能有明显的相关性<sup>[2, 12]</sup>。虽然 HDL 有调节炎症或抗氧化应激的能力, 而炎症或氧化应激与癌症的发病机制有关<sup>[22]</sup>, 但 HDL-C 只是反映血液中 HDL 颗粒所携带胆固醇量的一个指标。HDL 在胆固醇含量高的血液中可能成为促炎因子<sup>[23]</sup>。ILLUMINATE 试验显示, 使用胆固醇酯转移蛋白抑制剂会增加 HDL-C 水平, 进而增加癌症和感染的发生率。另外, HDL-C 和癌症之间的关系可以部分由心血管竞争风险解释, 死于心血管疾病的受试者可能具有较低的 HDL-C 水平, 因此降低了低 HDL-C 水平个体的癌症比例。

本研究的局限性:(1) 缺乏关于 HDL 颗粒及 ApoA1 (可以估测 HDL 颗粒量) 的信息, 其可能有助于了解 HDL 的功能。(2) 不能除外饮食等混杂因素对研究的影响。(3) 随访过程中缺乏调脂药物的使用信息。(4) 本研究的参与者男性占优势, 性别差异较大。

本研究发现, 低水平 HDL-C 增加 ASCVD 的发生风险, 高水平 HDL-C 可能增加肿瘤的发生风险。过低及过高水平的 HDL-C 均可能不利于健康, 因此, 可能更应该多加考虑 HDL-C 功能而不是其数量对疾病的影响。同时, 需要更多大规模的前瞻性试验和进一步的实验来证实这些结果和解释上述现象发生的机制。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [2] Pappa E, Elisaf M, Kostara C, et al. Cardioprotective properties of HDL: structural and functional considerations[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(18): 2964-2978. DOI: 10.2174/0929867326666190201142321.
- [3] Jia C, Anderson J, Gruppen E, et al. High-density lipoprotein anti-inflammatory capacity and incident cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2021, 143(20): 1935-1945. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050808.
- [4] Keene D, Price C, Shun-Shin M, et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients[J]. *BMJ*, 2014, 349: g4379. DOI: 10.1136/bmj.g4379.
- [5] Madsen C, Varbo A, Nordestgaard B. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx163.
- [6] Ganjali S, Banach M, Pirro M, et al. HDL and cancer - causality still needs to be confirmed? Update 2020[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73: 169-177. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.10.007.
- [7] Guan XM, Wu SL, Yang XL, et al. Association of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease and cancer in a Chinese male population[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6): 1209-1217. DOI: 10.1002/ijc.31149.
- [8] Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyńska M, et al. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 601. DOI: 10.3390/ijms21020601.
- [9] Robert J, Osto E, Von Eckardstein A. The endothelium is both a target and a barrier of HDL's protective functions[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1041. DOI: 10.3390/cells10051041.
- [10] Lüscher T, Landmesser U, Von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 171-182. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300935.
- [11] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.
- [12] Furtado J, Ruotolo G, Nicholls S, et al. Pharmacological inhibition of CETP (cholesteryl ester transfer protein) increases HDL (high-density lipoprotein) that contains ApoC3 and other HDL subspecies associated with higher risk of coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(2): 227-237. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.317181.
- [13] Prats-Urbe A, Sayols-Baixeras S, Fernández-Sanlés A, et al. High-density lipoprotein characteristics and coronary artery disease: a Mendelian randomization study[J]. *Metabolism*, 2020, 112: 154351. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154351.
- [14] Jafri H, Alsheikh-Ali A, Karas R. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(25): 2846-2854. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.069.
- [15] Yang X, So W, Ma R, et al. Predicting values of lipids and white blood cell count for all-site cancer in type 2 diabetes[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(2): 597-607. DOI: 10.1677/ERC-07-0266.
- [16] Kontush A. HDL and reverse remnant-cholesterol transport (RRT): relevance to cardiovascular disease[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(12): 1086-1100. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.07.005.
- [17] Xiang A, Kingwell B. Rethinking good cholesterol: a clinicians' guide to understanding HDL[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(7): 575-582. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30003-8.
- [18] Martin L, Melnichouk O, Huszti E, et al. Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer: a nested case-control study using multiple time points[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(5): djv032. DOI: 10.1093/jnci/djv032.
- [19] Tian Y, Wang K, Li J, et al. The association between serum lipids and colorectal neoplasm: a systemic review and meta-analysis[J]. *Public Health Nutr*, 2015, 18(18): 3355-3370. DOI: 10.1017/S1368980015000646.
- [20] Oh I, Hur J, Ryoo J, et al. Very high high-density lipoprotein cholesterol is associated with increased all-cause mortality in South Koreans[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283: 43-51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.035.
- [21] Zhong G, Huang S, 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. DOI: 10.1177/2047487320914756.
- [22] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1104-1114. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
- [23] Rohatgi A, Westerterp M, Von Eckardstein A, et al. HDL in the 21<sup>st</sup> century: a multifunctional roadmap for future HDL research[J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2293-2309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221.

(收稿日期: 2022-10-09)

(编辑: 汪碧蓉)