

甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值累积暴露对动脉粥样硬化性心血管疾病的影响

张晓雪^{1,2}, 李刘欣³, 张靖笛^{2,4}, 刘露晴^{1,2}, 刘甜甜^{1,2}, 江靖源^{1,2}, 李博^{1,2}, 吴寿岭², 黄喆²

1. 华北理工大学研究生学院, 河北唐山 063210; 2. 开滦总医院心内科; 3. 中国医科大学附属盛京医院临床流行病学教研室; 4. 华北理工大学公共卫生学院

摘要: **目的** 探讨甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值(TG/HDL-C)累积暴露对动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的影响。**方法** 采用前瞻性研究方法,以首次参加2006年度或2008年度体检后至2012年至少参加2次健康体检的85 665名开滦集团职工为研究对象,按累积TG/HDL-C四分位分为四组:第1四分位组(< 2.59 , $n=21\ 416$),第2四分位组($2.59 \sim < 3.78$, $n=21\ 416$),第3四分位组($3.78 \sim < 5.86$, $n=21\ 417$),第4四分位组(≥ 5.86 , $n=21\ 416$)。采用Kaplan-Meier法计算不同组ASCVD的累积发病率。采用Log-rank检验进行组间比较。采用多因素Cox回归模型分析累积TG/HDL-C对ASCVD的影响。**结果** 中位随访时间10.65年,共8 411例(9.82%)研究对象发生ASCVD,6 901例(8.06%)研究对象死亡。在校正混杂因素后,Cox回归分析结果显示:与第1四分位组相比,第2、3、4四分位组ASCVD发病风险分别增加14%($HR=1.14$, 95% CI : 1.06~1.22, $P<0.001$)、22%($HR=1.22$, 95% CI : 1.15~1.31, $P<0.001$)、37%($HR=1.37$, 95% CI : 1.29~1.47, $P<0.001$),且风险呈逐渐增加趋势($P_{trend}<0.001$)。分层分析结果显示,在累积TG/HDL-C处于高水平的人群中,年龄 < 60 岁、非高血压、体重指数 $< 24\text{ kg/m}^2$ 者的ASCVD发病风险分别高于年龄 ≥ 60 岁、高血压、体重指数 $\geq 24\text{ kg/m}^2$ 者。**结论** 累积TG/HDL-C与ASCVD的发生风险呈正相关。长期暴露于高TG/HDL-C可能会增加ASCVD发生风险,在累积TG/HDL-C处于高水平时,年龄 < 60 岁人群的ASCVD发病风险高于年龄 ≥ 60 岁人群,非高血压人群的ASCVD发病风险高于高血压人群,体重指数 $< 24\text{ kg/m}^2$ 人群的ASCVD发病风险高于体重指数 $\geq 24\text{ kg/m}^2$ 人群。**关键词:** 甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 队列研究

Relationship between the cumulative exposure of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease

ZHANG Xiaoxue^{1,2}, LI Liuxin³, ZHANG Jingdi^{2,4}, LIU Luqing^{1,2}, LIU Tiantian^{1,2}, JIANG Jingyuan^{1,2}, LI Bo^{1,2}, WU Shouling², HUANG Zhe²

1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 2. Department of Cardiology, Kailuan Hospital; 3. Department of Clinical Epidemiology, Shengjing Hospital of China Medical University; 4. School of Public Health, North China University of Science and Technology

Abstract: **Objective** To investigate the effect of cumulative exposure of triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) on atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **Methods** A prospective study was conducted. A total of 85 665 employees of Kailuan Group who participated in physical examination for at least two times from 2006 or 2008 to 2012 were recruited and divided into four groups according to the quartile of cumulative TG/HDL-C: Group Q1 (< 2.59 , $n=21\ 416$), Q2 ($2.59 \sim < 3.78$, $n=21\ 416$), Q3 ($3.78 \sim < 5.86$, $n=21\ 417$), Q4 (≥ 5.86 , $n=21\ 416$). Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative incidence of ASCVD in different groups, and the Log-rank test was used to compare the cumulative incidence of ASCVD among groups. Multivariate Cox regression model was used to analyze the effects of cumulative TG/HDL-C on ASCVD. **Results** During the median follow-up of 10.65 years, 8 411 (9.82%) of the subjects developed ASCVD and 6 901 (8.06%) died. After adjusting for confounding factors, Cox regression analysis showed that compared with group Q1, the risk of ASCVD in groups Q2, Q3 and Q4 increased by 14% ($HR=1.14$, 95% CI : 1.06~1.22, $P<0.001$), 22% ($HR=1.22$, 95% CI : 1.15~1.31, $P<0.001$) and 37% ($HR=1.37$, 95% CI : 1.29~1.47, $P<0.001$),

and the risk showed a gradually increasing trend ($P < 0.001$). Stratified analysis showed that in the population with high cumulative TG/HDL-C, the risk of ASCVD in the group of < 60 years old, non-hypertensive and body mass index (BMI) $< 24 \text{ kg/m}^2$ were higher than those in the group of ≥ 60 years old, hypertensive and BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$, respectively.

Conclusions Cumulative TG/HDL-C is positively correlated with the risk of ASCVD. Long-term exposure to high TG/HDL-C may increase the risk of ASCVD. When the cumulative TG/HDL-C is at a high level, the risk of ASCVD in people aged < 60 years is higher than that in people aged ≥ 60 years, and the risk in people without hypertension is higher than that in people with hypertension. Subjects with BMI $< 24 \text{ kg/m}^2$ have a higher risk of ASCVD than those with BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$.

Keywords: triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio; atherosclerotic cardiovascular disease; cohort study

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是全球最主要的死因^[1-2],影响全球超过5亿人,每年导致约1900万人死亡^[3]。《中国心血管健康与疾病报告2021》数据显示:ASCVD是我国城乡居民第一位死亡原因,占死因构成的40%以上^[4]。其中血脂异常是ASCVD发生发展最主要的危险因素之一^[5]。因此,通过早期检测出血脂异常人群,检测其血脂水平变化,是有效实施ASCVD预防措施的重要基础。

目前指南推荐将低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)作为血脂干预的首要靶点^[6]。但有研究发现,即使将LDL-C水平控制在最佳范围内,其余脂蛋白相关ASCVD风险仍然存在^[7]。多项前瞻性流行病学研究表明,甘油三酯(triglyceride, TG)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)比值(TG/HDL-C)是ASCVD的预测因子^[8-10]。而甘油三酯与HDL-C是随时间波动的连续性变量,单次测量可能不足以证明其对ASCVD的影响。累积暴露可以准确反映一个因素对个体的长期影响^[11-13]。但是目前尚且没有大型的人群队列研究探讨TG/HDL-C累积暴露与ASCVD之间的关联。故本研究依托开滦研究(注册号:ChiCTR-TRNC-11001489),探讨开滦研究人群中TG/HDL-C的累积暴露与ASCVD发病风险的关系。

1 对象与方法

1.1 对象 开滦研究自2006年起,由开滦总医院及其下属医院为开滦集团在职和退休职工进行每两年一次的健康体检。目前为止共完成8次随访。体检内容包括甘油三酯及HDL-C等生化指标在内。另外,每年对ASCVD事件进行随访。本研究选取首次参加2006年度或2008年度体检后,至2012年,至少参加2次健康体检者作为研究对象,以确保能准确计算累积TG/HDL-C。本研究的累积TG/HDL-C暴露计算窗口期包含两部分:①首次参与2006年度体检后至

2010年度体检的时间间隔;②首次参与2008年度体检后至2012年度体检的时间间隔。将累积TG/HDL-C计算窗口期结束至2021年12月31日视为事件随访区。见网络版附图S1。

纳入标准:①首次参加2006年度或2008年度体检后,至2012年前,至少参加2次健康体检者;②同意参加本研究并签署知情同意书者。**排除标准:**①排除既往ASCVD病史者;②排除甘油三酯资料缺失者;③排除HDL-C资料缺失者;④排除既往肿瘤病史者。

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[(2006)医伦字5号]。

1.2 方法

1.2.1 流行病学检查和人体测量学指标收集 流行病学调查内容包括年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼情况、受教育水平、用药史等基础信息;人体测量学指标包括身高、体重、血压等。以上资料的获取方法详见本课题组已发表的文献^[14]。

1.2.2 血脂指标检测 受检者空腹8h后,于体检当日晨起抽取肘静脉血5mL用于检测。使用磷酸甘油氧化酶-过氧化物酶法(glycerol-3-phosphate oxidase-peroxidase amplification procedure, GPO-PAP)进行甘油三酯检测,使用直接法-选择抑制法进行HDL-C检测,以上分析均在日立7600系列自动化分析仪(日本)上进行。其余相关资料收集及相关定义见本课题组以往发表的文献^[14-17]。

1.2.3 累积TG/HDL-C的计算和分组 累积TG/HDL-C的计算^[18]:累积TG/HDL-C定义为两次体检TG/HDL-C比值的平均值与连续随访时间(年)的乘积。累积TG/HDL-C= $[(\text{TG}/\text{HDL-C}_1 + \text{TG}/\text{HDL-C}_2) / 2 \times \text{time}_{1-2}] + [(\text{TG}/\text{HDL-C}_2 + \text{TG}/\text{HDL-C}_3) / 2 \times \text{time}_{2-3}]$,这里TG/HDL-C₁、TG/HDL-C₂、TG/HDL-C₃分别指的是参加了第1、2、3次体检的研究对象的TG/HDL-C值, time₁₋₂、time₂₋₃则是指受试者参加第1次、第2次、第3次健康体检的时间间隔。

根据累积TG/HDL-C的四分位水平将人群分为4组:第1四分位组(累积TG/HDL-C < 2.59 , $n=21\ 416$),

第2四分位组(累积TG/HDL-C 2.59~<3.78, $n=21\ 416$), 第3四分位组(累积TG/HDL-C 3.78~<5.86, $n=21\ 417$), 第4四分位组(累积TG/HDL-C ≥ 5.86 , $n=21\ 416$)。

1.2.4 随访时间和终点事件 以计算累积TG/HDL-C的观察窗口期内完成末次体检的时间作为本研究的随访起点。以发生ASCVD、死亡为随访终点。发生多次ASCVD则以首次发生为准。如果未发生ASCVD,则随访截止到2021年12月31日。ASCVD定义包括缺血性脑卒中、心肌梗死、心房颤动、血运重建及心力衰竭;每年是否发生ASCVD、死亡等的健康数据由开滦社会保障信息系统获取,所有诊断均使用国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases, 10th Revision, ICD-10)系统进行编码,由专业医师根据住院病历确认。

1.3 统计学方法 采用SAS 9.4软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用Scheffe法。不符合正态分布的计量资料采用中位数(P_{25} , P_{75})表示,多组间比较采用非参数秩和检验(Kruskal-Wallis),组间两两比较采用Dunn法。计数资料用例(%)表示,多组间比较采用 χ^2 检验,组间两两比较采用Bonferroni法。

将累积TG/HDL-C值进行四分位分组,以最低四分位数组作为参照,采用Cox比例风险回归模型分析累积TG/HDL-C对ASCVD事件及其亚型发病风险的影响,结果以风险比(hazard ratio, HR)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示。模型1校正年龄(连续)、性别(男性或女性);模型2在模型1的基础上进一步校正吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、体育锻炼(是或否)、受教育水平(是或否)、体重指数($< 24\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24\text{ kg/m}^2$);模型3在模型2的基础上进一步校正服用降压药(是或否),服用降糖药(是或否)和服用降脂药(是或否)、糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、高敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hsCRP)(连续)、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)(连续)、LDL-C(连续)。在ASCVD的分层分析中,按年龄(< 60 岁、 ≥ 60 岁)、体重指数($< 24\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24\text{ kg/m}^2$)、性别(男性、女性)分层重复上述Cox模型。Kaplan-Meier法是一种用于分析生存数据的统计方法,适用于随时间发生事件的累积发生率计算。本研究采用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。采用趋势性 P 值(P_{trend})评估ASCVD发生风险的变化趋势。采用3节点(第25、50、75百分位数)限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)评估累积TG/HDL-C与ASCVD之间是否存在非线性关系。敏感性分析:分别排除在随访过程

中服用降糖药、降压药、降脂药、体检次数小于3次人群及随访2年内发生终点事件人群后重复上述Cox模型。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TG/HDL-C四分位组与ASCVD发病风险的关联,以死亡作为竞争事件。此外,为了评估长期暴露于TG/HDL-C与发生ASCVD风险之间的关系,基于中国ASCVD风险预测(prediction for ASCVD risk in China, China-PAR)模型,分别加入累积HDL-C与累积甘油三酯构建新的模型计算C指数、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)和净重新分类指数(net reclassification index, NRI)预测ASCVD风险^[19]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 2006年或2008年度首次体检后至2012年间至少参加2次体检者有94 344人,排除甘油三酯、HDL-C资料缺失者2 346人,排除既往有ASCVD病史者5 823人,排除既往有肿瘤病史者510人,最终纳入研究对象85 665人。其中男性66 361人,女性19 304人,平均年龄为(52.89 \pm 12.17)岁。

按参与者累积TG/HDL-C四分位数分组,其基线特征见表1。与累积TG/HDL-C高水平(第4四分位组)相比,其他组参与者的体重指数、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、hsCRP水平降低,此外,累积TG/HDL-C高水平人群合并高血压、糖尿病比例及服用降脂药、降压药、降糖药比例较高(均 $P<0.05$)。

2.2 累积TG/HDL-C四分位组的ASCVD发病密度和累积发病率 经过中位随访时间10.65年的随访,共发生8 411例(9.82%)ASCVD。累积TG/HDL-C第1、2、3、4四分位组ASCVD发病密度分别为7.37/千人年、9.34/千人年、11.30/千人年、13.01/千人年($\chi^2=1\ 956.87$, $P<0.001$,表2),ASCVD累积发病率分别为7.82%、9.89%、11.77%、13.45%。Kaplan-Meier曲线显示ASCVD的发病率随着累积TG/HDL-C负荷的增加而逐步增加,经过Log-rank检验,4组的累积发病率差异有统计学意义($\chi^2=303.27$, $P<0.001$),见表2,图1。

2.3 累积TG/HDL-C与ASCVD风险的关系 以是否发生ASCVD及其亚型为因变量,校正基线年龄、性别、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育水平、hsCRP、用药史、LDL-C、eGFR之后,进行多因素Cox回归分析。结果表明,以第1四分位组作为参照,第2、3、4四分位组发生ASCVD的HR(95%CI)分别为1.14(1.06~1.22)、1.22(1.15~1.31)、1.37(1.29~1.47), $P<0.001$ 。见表3。对于缺血性脑卒中、心肌梗死、血运重建事

件,也发现了相似的结果。然而,没有发现累积TG/HDL-C与心房颤动事件的相关性。见表4。累积TG/HDL-C与ASCVD的非线性关系检验结果如图2

所示,使用RCS拟合数据,结果显示,累积TG/HDL-C与ASCVD呈线性相关($P < 0.001$, $P_{\text{非线性}} = 0.154$)。

表1 研究对象的基线特征

累积TG/HDL-C四分位组	例数	年龄(岁)	男性[例(%)]	高中及以上教育[例(%)]	体育锻炼[例(%)]	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]
1	21 416	52.91±12.76	14 796(69.10)	5 563(26.00)	14 512(67.80)	5 954(27.80)	6 426(30.00)
2	21 416	52.82±12.35	16 324(76.20) ^a	5 051(23.60) ^a	15 096(70.50) ^a	6 553(30.60) ^a	6 635(31.00)
3	21 417	53.36±12.14 ^{ab}	17 202(80.30) ^{ab}	5 338(24.90)	15 056(70.30) ^a	7 226(33.70) ^{ab}	7 296(34.10) ^{ab}
4	21 416	52.47±11.38 ^{abc}	18 039(84.20) ^{abc}	5 577(26.00) ^{bc}	15 017(70.10) ^a	8 441(39.40) ^{abc}	8 787(41.00) ^{abc}
合计	85 665	52.89±12.17	66 361(77.50)	21 529(25.10)	59 681(69.70)	28 174(32.90)	29 144(34.00)
$\chi^2/F/H$ 值		19.500	1 541.379	45.242	49.752	722.199	710.707
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

累积TG/HDL-C四分位组	体重指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	总胆固醇(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)
1	23.39±3.20	126.92±19.37	81.50±10.59	4.75(4.20, 5.38)	2.43±0.78	1.79±0.47	0.80(0.62, 1.02)
2	24.65±3.27 ^a	129.65±18.93 ^a	83.64±10.49 ^a	4.80(4.24, 5.44) ^a	2.63±0.77 ^a	1.54±0.39 ^a	1.13(0.92, 1.41) ^a
3	25.51±3.28 ^{ab}	131.99±18.79 ^{ab}	84.97±10.53 ^{ab}	4.97(4.39, 5.59) ^{ab}	2.71±0.80 ^{ab}	1.43±0.37 ^{ab}	1.49(1.18, 1.92) ^{ab}
4	26.34±3.23 ^{abc}	133.93±18.67 ^{abc}	86.62±10.73 ^{abc}	5.10(4.50, 5.81) ^{abc}	2.66±0.87 ^{abc}	1.30±0.39 ^{abc}	2.42(1.71, 3.53) ^{abc}
合计	24.97±3.43	130.62±19.12	84.18±10.75	4.90(4.32, 5.56)	2.61±0.81	1.51±0.44	1.28(0.91, 1.91)
$\chi^2/F/H$ 值	3 241.040	546.840	897.640	619.250	1 272.596	5 659.840	38 094.016
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

累积TG/HDL-C四分位组	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	hsCRP (mg/L)	服用降压药[例(%)]	服用降糖药[例(%)]	服用降脂药[例(%)]
1	7 489(35.00)	1 182(5.52)	94.68(78.74, 105.96)	1.00(0.50, 2.20)	1 795(8.38)	445(2.08)	89(0.42)
2	8 903(41.60) ^a	1 733(8.09) ^a	91.62(74.93, 103.64) ^a	1.00(0.40, 2.27)	2 386(11.10) ^a	644(3.01) ^a	135(0.63)
3	10 246(47.80) ^{ab}	2 447(11.40) ^{ab}	91.29(75.62, 103.19) ^a	1.19(0.50, 2.60) ^{ab}	3 140(14.70) ^{ab}	928(4.33) ^{ab}	214(1.00) ^{ab}
4	11 505(53.70) ^{abc}	3 650(17.00) ^{abc}	92.10(76.22, 103.82) ^{ab}	1.43(0.70, 3.00) ^{abc}	4 199(19.60) ^{abc}	1 319(6.16) ^{abc}	445(2.08) ^{abc}
合计	38 143(44.50)	9 012(10.50)	92.49(76.28, 104.21)	1.10(0.50, 2.50)	11 520(13.40)	3 336(3.89)	883(1.03)
$\chi^2/F/H$ 值	1 695.955	1 689.837	328.132	611.484	1 295.214	538.325	343.499
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(P_{25} , P_{75})表示。TG/HDL-C为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;eGFR为估算的肾小球滤过率;hsCRP为高敏C反应蛋白。与第1四分位组比较,^a $P < 0.05$;与第2四分位组比较,^b $P < 0.05$;与第3四分位组比较,^c $P < 0.05$ 。

分别将年龄、性别、体重指数、高血压与累积TG/HDL-C分组乘积项纳入模型,进一步分析潜在交互作用(表5)。发现累积TG/HDL-C与性别、体重指数间存在交互作用。在累积TG/HDL-C处于高水平的人群中,年龄<60岁者的ASCVD发病风险高于年龄≥60岁者($P_{\text{interaction}} < 0.01$)。在年龄<60岁人群中,与第1四分位组相比,第2、3、4四分位组的ASCVD发病风险分别增加23%、37%、52%。见表5。

2.4 敏感性分析 在排除了随访过程中服用降糖药者($n=3 336$)、服用降压药者($n=11 520$)、服用降脂药者($n=883$)、体检次数小于3次人群($n=21 325$)、随访2年内发生终点事件人群($n=1 975$)后,重复Cox比例

风险模型分析,结果显示(表6),关联未发生明显改变。与第1四分位组相比,第4四分位组HR(95%CI)分别为:1.38(1.29~1.48)、1.41(1.31~1.52)、1.37(1.29~1.47)、1.37(1.27~1.49)、1.41(1.31~1.51)。

2.5 死亡竞争风险 在总体人群中,共观察到6 901例全因死亡。因此进行了死亡竞争风险分析,在模型3中,第2、3、4四分位组的HR(95%CI)分别为1.14(1.06~1.22)、1.23(1.15~1.31)、1.38(1.29~1.48)。结果显示,本研究中ASCVD与全因死亡之间不存在竞争关系(表7)。

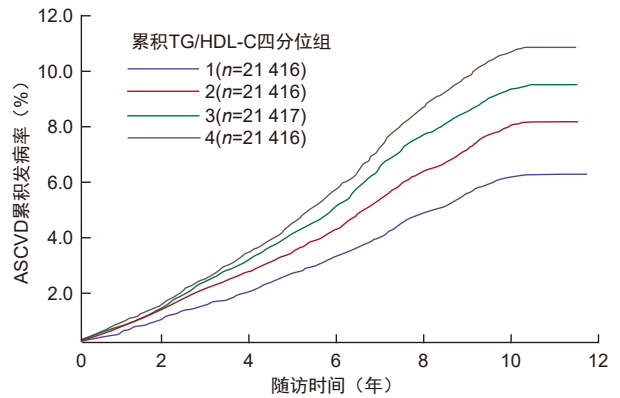
2.6 C指数、IDI和NRI 分别将累积TG/HDL-C和累积的HDL-C与甘油三酯分别加入到传统的China-PAR

预测模型中,发现累积 TG/HDL-C 对 ASCVD 的预测价值最高,C 指数为 73.08%。与 China-PAR 预测模型、累积 HDL-C 预测模型和累积甘油三酯预测模型比较,累积 TG/HDL-C 预测模型的 C 指数、IDI、NRI 均得到了提高,见表 8。

表 2 累积 TG/HDL-C 四分位组的 ASCVD 发病密度

累积TG/HDL-C 四分位组	例数	ASCVD [例(%)]	发病密度 (/千人年)
1	21 416	1 548 (7.23)	7.37
2	21 416	1 944 (9.08)	9.34
3	21 417	2 301 (10.74)	11.30
4	21 416	2 618 (12.22)	13.01
χ^2 值		29.010	1 956.870
P值		<0.001	<0.001

注: TG/HDL-C 为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病。



注: TG/HDL-C 为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病。Log-rank 检验, $\chi^2=303.27$, $P<0.001$ 。

图 1 累积 TG/HDL-C 四分位组人群 ASCVD 累积发病率 (Kaplan-Meier 曲线)

表 3 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 发病风险的关联的多因素 Cox 回归分析(n=85 665)

模型	自变量	B	SE	Wald χ^2 值	HR(95%CI)	P值
1	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.250	0.034	53.957	1.29(1.20~1.37)	<0.001
	3	0.409	0.033	154.689	1.51(1.41~1.61)	<0.001
	4	0.617	0.032	366.736	1.85(1.74~1.97)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.199	0.010	364.624	1.22(1.20~1.25)	<0.001
	χ^2 值				398.485	
P_{trend} 值					<0.001	
2	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.182	0.034	28.206	1.20(1.12~1.28)	<0.001
	3	0.299	0.034	79.533	1.35(1.26~1.44)	<0.001
	4	0.464	0.034	191.652	1.59(1.49~1.70)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.148	0.011	183.713	1.16(1.14~1.19)	<0.001
	χ^2 值				207.444	
P_{trend} 值					<0.001	
3	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.131	0.036	13.351	1.14(1.06~1.22)	<0.001
	3	0.199	0.033	35.817	1.22(1.15~1.31)	<0.001
	4	0.315	0.032	89.264	1.37(1.29~1.47)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.102	0.011	91.818	1.11(1.08~1.13)	<0.001
	χ^2 值				291.578	
P_{trend} 值					<0.001	

注: TG/HDL-C 为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病。模型 1 校正年龄(连续)、性别(男性或女性); 模型 2 在模型 1 的基础上进一步校正吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、体育锻炼(是或否)、受教育水平(是或否)、体重指数($<24 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$); 模型 3 在模型 2 的基础上进一步校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、高敏 C 反应蛋白(连续)、服用降压药(是或否)、服用降糖药(是或否)和服用降脂药(是或否)、估算的肾小球滤过率(连续)、低密度脂蛋白胆固醇(连续)。

3 讨论

本文通过对 85 665 名研究对象进行 10.65 年的随访,发现累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 发病风险呈正相

关,这种关联独立于其他传统危险因素。进一步的亚型分析结果显示,高水平累积 TG/HDL-C 对于心肌梗死的影响大于对脑卒中的影响。

Hadaegh 等^[20]发现,与 TG/HDL-C <2.78 组相比,

TG/HDL-C > 6.87 组发生 ASCVD 风险增加了 75%, 与本研究的研 究结果一致。本研究发 现累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 呈正向关联。与第 1 四分位组相比, 第 4 四分位组发生 ASCVD 风险增加了 37%; 并且发现累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 的风险升高呈现剂量依赖性, 累

积 TG/HDL-C 每增加一个标准差, ASCVD 风险增加 11%。同样, RCS 显示累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 的风险呈线性关联。与先前研究相比, 本研究采用了能够更准确反映因素对个体长期影响的累积暴露方法, 从而增强了结果的可靠性。

表 4 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 亚型发病风险关联的多因素 Cox 回归分析($n=85\ 665$)

因变量	自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
缺血性脑卒中	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.158	0.048	10.811	1.17(1.07~1.29)	0.001
	3	0.191	0.048	16.128	1.21(1.10~1.33)	<0.001
	4	0.288	0.048	36.143	1.33(1.21~1.46)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.087	0.015	34.381	1.09(1.06~1.12)	<0.001
心肌梗死	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.219	0.100	4.843	1.25(1.02~1.51)	<0.001
	3	0.432	0.096	20.346	1.54(1.28~1.86)	<0.001
	4	0.535	0.097	30.699	1.71(1.41~2.06)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.176	0.029	35.793	1.19(1.13~1.26)	<0.001
血运重建	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.284	0.077	13.498	1.33(1.14~1.55)	<0.001
	3	0.471	0.074	39.982	1.60(1.38~1.85)	<0.001
	4	0.589	0.075	62.517	1.80(1.56~2.09)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.185	0.022	66.278	1.20(1.15~1.26)	<0.001
心力衰竭	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	0.057	0.074	0.591	1.06(0.92~1.22)	0.442
	3	0.172	0.072	5.755	1.19(1.03~1.37)	<0.001
	4	0.227	0.073	9.590	1.26(1.09~1.45)	<0.001
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	0.080	0.023	12.033	1.08(1.04~1.13)	
心房颤动	累积TG/HDL-C四分位组					
	1				1.00	
	2	-0.148	0.108	1.886	0.86(0.70~1.06)	0.169
	3	-0.146	0.107	1.860	0.86(0.70~1.07)	0.173
	4	-0.109	0.110	0.974	0.90(0.72~1.11)	0.324
	累积TG/HDL-C每增加1个标准差	-0.032	0.036	0.811	0.97(0.90~1.04)	0.368

注: TG/HDL-C 为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; 校正年龄(连续)、性别(男性或女性)、吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、体育锻炼(是或否)、受教育水平(是或否)、体重指数($<24\text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24\text{ kg/m}^2$)、糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、高敏C反应蛋白(连续)、服用降压药(是或否)、服用降糖药(是或否)和服用降脂药(是或否)、肾小球滤过率(连续)、低密度脂蛋白胆固醇(连续)。不同校正模型的具体数据见网络版附表S1。

此外, 本研究还发现高累积 TG/HDL-C 水平与 ASCVD 风险存在部位差异性, 这种风险主要体现在心肌梗死及脑卒中, 但与心房颤动发病风险无关。与第 1 四分位组相比, 第 4 四分位组发生急性心肌梗死风险增加 71%, 发生脑卒中风险增加 33%。既往一项前瞻性研究表明, 与低 TG/HDL-C 组相比, 高 TG/HDL-C 组发生心肌梗死和脑卒中的风险分别增加了 50%、11%^[21]。这与本研究结果一致, 表明累积 TG/HDL-C 水平与不良结局之间存在部位相关性^[21]。控制 TG/HDL-C 水平对于预防心肌梗死比脑卒中获益更

大。一项来自瑞典脂蛋白(a)与死亡风险研究(apolipoprotein mortality risk study, AMORIS)的结果显示, 高 TG/HDL-C 与心房颤动发病风险增加相关^[22], 本研究与该研究结果不一致, 该研究对象为欧洲人群, 可能种族差异性是导致结果不一致的原因之一。

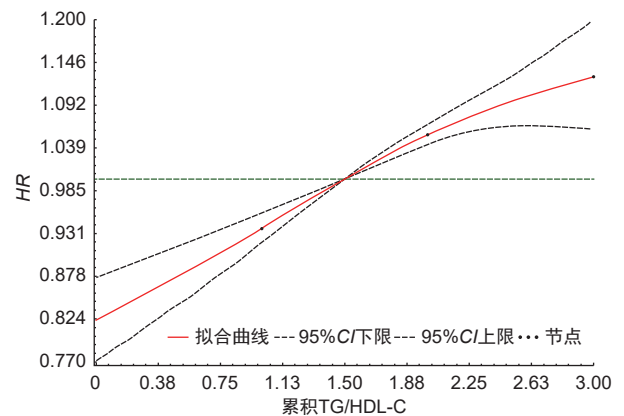
以往研究发现, 在体重指数正常人群中高 TG/HDL-C 水平所致的 ASCVD 风险更高, Sato 等^[23]发现, 在日本人群中, TG/HDL-C 指标升高在体重指数正常人群中与心血管风险增加相关, TG/HDL-C 第 2、3、4 四分位组心血管风险增加。与上述结果一致, 本研究发

在体重指数 < 24 kg/m² 人群中, 更容易发生 ASCVD。因此, 在高累积 TG/HDL-C 人群中预防 ASCVD 时, 关注重点应在体重指数 < 24 kg/m² 人群。先前研究表明, 年轻脑卒中患者的 TG/HDL-C 高于老年患者^[24], 在本研究年龄 < 60 岁人群中, 与第 1 四分位组相比, 第 4 四分位组的 ASCVD 发病风险增加了 52%, 在 ≥ 60 岁人群中, 第 4 四分位组的 ASCVD 发病风险增加了 22%, 结果与先前研究一致。在非高血压人群中, 第 4 四分位组发生 ASCVD 风险为 1.50 倍, 在高血压人群中, 发生 ASCVD 的风险为 1.27 倍。出现这一结果的原因尚不清楚, 考虑原因是在高血压人群中, 受到药物影响, 间接缓解了 TG/HDL-C 对 ASCVD 风险的影响。基于这些发现, 应该重视低危人群(非高血压、年龄 < 60 岁及体重指数 < 24 kg/m²) 中累积 TG/HDL-C 指标, 通过早期筛查和干预, 降低 ASCVD 风险。

敏感性分析中, 排除了用药人群、体检次数少于 3 次及随访 2 年内发生终点事件人群后, 观察到累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 间的正向关联依然存在, 此外, 研究未发现 ASCVD 和死亡之间存在任何竞争关系。

累积 TG/HDL-C 暴露与 ASCVD 风险之间关联的机制尚不清楚, 但这可能与动脉粥样硬化有关。首先, TG/HDL-C 与血管壁的低度炎症有关, 慢性低度炎症在动脉粥样硬化过程中起着至关重要的作用。受刺激的白细胞释放多种细胞因子和生长因子, 并有增加黏附在血管内皮的倾向, 容易穿透内膜, 从而诱导进一步

的血管损伤和增加血管阻力^[25-26], 最终导致动脉粥样硬化形成。其次, TG/HDL-C 是小而致密的 LDL 颗粒 (small dense LDL, sdLDL) 的可靠预测因子^[27]。sdLDL 表现出更大的致动脉粥样硬化的潜力, 主要归因于这些颗粒的许多生物学特性, 例如它们对内皮下空间的渗透性增加^[28], 对内膜蛋白聚糖的亲合力增加^[29], 从而导致动脉粥样硬化斑块的形成。最后, 本研究发现长期高 TG/HDL-C 水平的参与者具有较高的体重指数和血压, 所有这些都是 ASCVD 的常见危险因素。因此, 它可能导致 ASCVD 的风险增加。



注: TG/HDL-C 为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; HR 为风险比。

图 2 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 的剂量-反应关系 (n=85 665)

表 5 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 发病风险关联的多因素 Cox 回归分析(分层分析)

分层	亚组	例数	ASCVD [例(%)]	累积TG/HDL-C四分位组的HR(95%CI)				P _{trend} 值	P _{interaction} 值
				第1四分位	第2四分位	第3四分位	第4四分位		
年龄	<60岁	62 807	4 538 (7.23)	1.00	1.23(1.11~1.35)	1.37(1.25~1.51)	1.52(1.38~1.67)	<0.001	<0.001
	≥60岁	22 858	3 873 (16.94)	1.00	1.13(1.02~1.26)	1.14(1.03~1.27)	1.22(1.09~1.36)	<0.001	
性别	男性	66 361	7 290 (10.99)	1.00	1.15(1.07~1.23)	1.20(1.12~1.30)	1.35(1.26~1.45)	<0.001	0.032
	女性	19 304	1 121 (5.81)	1.00	1.07(0.88~1.29)	1.33(1.11~1.59)	1.48(1.23~1.77)	<0.001	
体重指数	<24 kg/m ²	34 588	2 546 (7.36)	1.00	1.13(1.01~1.25)	1.26(1.13~1.40)	1.46(1.29~1.64)	<0.001	0.048
	≥24 kg/m ²	51 077	5 865 (11.48)	1.00	1.12(1.02~1.22)	1.18(1.08~1.28)	1.31(1.21~1.43)	<0.001	
高血压	是	38 143	5 551 (14.55)	1.00	1.10(1.01~1.20)	1.15(1.06~1.25)	1.27(1.17~1.38)	<0.001	0.009
	否	47 522	2 860 (6.02)	1.00	1.17(1.05~1.31)	1.33(1.19~1.48)	1.50(1.34~1.68)	<0.001	

注: TG/HDL-C 为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; 模型校正年龄(连续)、性别(男性或女性)、吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、体育锻炼(是或否)、受教育水平(是或否)、体重指数 (< 24 kg/m²、≥ 24 kg/m²)、糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、高敏 C 反应蛋白(连续)、服用降压药物(是或否)、服用降糖药物(是或否)和服用降脂药物(是或否)、估算的肾小球滤过率(连续)、低密度脂蛋白胆固醇(连续)。P_{trend} 为趋势检验 P 值, P_{interaction} 为交互作用 P 值。

本研究的优点: 首先, 这些数据是从一项中位随访 10.65 年、包含 85 665 名参与者的前瞻性队列研究中获得的; 其次, 所涉及的实验室指标有重复测量; 最后, 校正了已确定的混杂因素, 包括传统的危险因素, 如年龄、性别、血脂和血压, 以及非传统的危险因素, 并进行了分层和敏感性分析。然而, 本研究也有

一定的局限性。第一, 由于开滦研究的参与者主要是开滦集团的男性在职人员和退休人员, 因此存在一定的选择偏倚, 不直接适用于中国普遍人群; 第二, 有关参与者的生活方式数据由自我报告的问卷收集, 存在潜在的回忆偏倚。然而, 本文调整了潜在的混杂因素, 使研究结果相对可靠。

结论: 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 发生风险呈正相关。长期暴露于高 TG/HDL-C 可能会增加 ASCVD 发生风险, 通过早期干预血脂异常可预防 ASCVD 发生。

表 6 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 发病风险关联的多因素 Cox 回归分析(敏感性分析)

敏感性分析	例数	累积TG/HDL-C 四分位分组	ASCVD [例(%)]	模型1	模型2	模型3
				HR(95%CI)	HR(95%CI)	HR(95%CI)
1	82 329	1	1 468(7.00)	1.00	1.00	1.00
		2	1 801(8.67)	1.27(1.18~1.36)	1.18(1.10~1.27)	1.12(1.05~1.21)
		3	2 110(10.30)	1.49(1.40~1.60)	1.33(1.25~1.43)	1.22(1.14~1.31)
		4	2 320(11.54)	1.82(1.71~1.95)	1.56(1.46~1.67)	1.38(1.29~1.48)
2	74 145	1	1 274(6.49)	1.00	1.00	1.00
		2	1 544(8.11)	1.29(1.20~1.39)	1.20(1.11~1.29)	1.15(1.06~1.24)
		3	1 728(9.45)	1.49(1.38~1.60)	1.33(1.24~1.43)	1.24(1.15~1.33)
		4	1 824(10.59)	1.82(1.69~1.95)	1.56(1.45~1.68)	1.41(1.31~1.52)
3	84 782	1	1 540(7.22)	1.00	1.00	1.00
		2	1 917(9.01)	1.28(1.19~1.37)	1.19(1.11~1.28)	1.13(1.06~1.21)
		3	2 275(10.73)	1.51(1.41~1.61)	1.35(1.26~1.44)	1.22(1.14~1.31)
		4	2 556(12.19)	1.85(1.74~1.98)	1.59(1.49~1.70)	1.37(1.29~1.47)
4	64 340	1	1 094(6.84)	1.00	1.00	1.00
		2	1 411(8.80)	1.29(1.19~1.40)	1.21(1.11~1.31)	1.14(1.06~1.24)
		3	1 701(10.43)	1.51(1.40~1.63)	1.35(1.25~1.46)	1.23(1.14~1.33)
		4	1 914(11.96)	1.86(1.72~2.00)	1.59(1.48~1.72)	1.37(1.27~1.49)
5	83 690	1	1 309(6.25)	1.00	1.00	1.00
		2	1 640(7.84)	1.28(1.19~1.38)	1.20(1.11~1.29)	1.14(1.06~1.22)
		3	1 983(9.48)	1.54(1.43~1.65)	1.38(1.29~1.48)	1.26(1.17~1.35)
		4	2 258(10.81)	1.89(1.76~2.02)	1.62(1.51~1.74)	1.41(1.31~1.51)

注: 均 $P < 0.001$ 。TG/HDL-C为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; 敏感性分析1删除服用降糖药人群; 敏感性分析2删除服用降压药人群; 敏感性分析3删除服用降脂药人群; 敏感性分析4删除参与体检次数小于3次者, 敏感性分析5删除随访2年内发生终点事件者。模型1校正年龄(连续)、性别(男性或女性); 模型2在模型1的基础上进一步校正吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、体育锻炼(是或否)、受教育水平(是或否)、体重指数($< 24 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$); 模型3在模型2的基础上进一步校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、高敏C反应蛋白(连续)、服用降压药(是或否)、服用降糖药(是或否)和服用降脂药(是或否)、估算的肾小球滤过率(连续)、低密度脂蛋白胆固醇(连续)(排除该人群后不校正)。

表 7 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 发病关联的死亡竞争风险

累积TG/HDL-C 四分位组	例数	死亡例数	模型1		模型2		模型3	
			HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
1	21 416	1 781	1.00		1.00		1.00	
2	21 416	1 741	1.29(1.20~1.38)	< 0.001	1.20(1.12~1.29)	< 0.001	1.14(1.06~1.22)	< 0.001
3	21 417	1 741	1.52(1.42~1.62)	< 0.001	1.36(1.27~1.45)	< 0.001	1.23(1.15~1.31)	< 0.001
4	21 416	1 638	1.86(1.75~2.00)	< 0.001	1.60(1.49~1.70)	< 0.001	1.38(1.29~1.48)	< 0.001

注: TG/HDL-C为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; 模型1校正年龄(连续)、性别(男性或女性); 模型2在模型1的基础上进一步校正吸烟(是或否)、饮酒(是或否)、体育锻炼(是或否)、受教育水平(是或否)、体重指数($< 24 \text{ kg/m}^2$ 、 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$); 模型3在模型2的基础上进一步校正糖尿病(是或否)、高血压(是或否)、高敏C反应蛋白(连续)、服用降压药(是或否)、服用降糖药(是或否)和服用降脂药(是或否)、估算的肾小球滤过率(连续)、低密度脂蛋白胆固醇(连续)。

表 8 不同模型对 ASCVD 的预测能力

模型	C指数(95%CI)	IDI (95%CI)	P值	NRI (95%CI)	P值
China-PAR	0.725 1(0.720 2~0.732 6)	参考		参考	
China-PAR+累积HDL-C	0.727 3(0.721 1~0.732 9)	0.001 5(0.000 7~0.000 4)	0.009	0.101 6(0.071 7~0.135 8)	< 0.001
China-PAR+累积甘油三酯	0.728 5(0.722 1~0.733 9)	0.003 6(0.002 1~0.005 2)	< 0.001	0.116 9(0.095 4~0.153 9)	< 0.001
China-PAR+累积TG/HDL-C	0.730 8(0.724 1~0.735 9)	0.004 1(0.000 8~0.006 3)	< 0.001	0.132 9(0.092 8~0.195 3)	< 0.001

注: China-PAR, \ln 年龄 $+\ln$ 收缩压 $+\ln$ 胆固醇 $+\ln$ 高密度脂蛋白胆固醇 $+\ln$ 腰围 $+\ln$ 吸烟 $+\ln$ 性别 $+\ln$ 糖尿病 $+\ln$ 心血管疾病家族史 $+\ln$ 年龄 $\times \ln$ 收缩压 $+\ln$ 年龄 $\times \ln$ 吸烟 $+\ln$ 年龄 $\times \ln$ 心血管疾病家族史。ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; China-PAR为中国ASCVD风险预测; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; TG/HDL-C为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值; IDI为综合判别改善指数; NRI为净重新分类指数。

本主题国内外已有的结论

• TG/HDL-C 是缺血性心脏病、冠心病的良好预测指标,在日本人群中, TG/HDL-C 升高在体重指数正常人群中与脑卒中风险增加相关。

本文特色与见解

• 累积 TG/HDL-C 与 ASCVD 的发病风险呈正向关联,这种关联独立于其他传统危险因素,且呈现出年龄、体重指数、有无高血压差异,应该重点关注年龄 < 60 岁、体重指数 < 24 kg/m² 及无高血压人群。

参考文献

[1] Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, 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] US Burden of Disease Collaborators, Mokdad AH, Ballestros K, et al. The State of US Health, 1990–2016: burden of diseases, injuries, and risk factors among US States[J]. *JAMA*, 2018, 319(14): 1444-1472.

[3] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.

[4] 《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》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7): 20.

[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] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 227-239.

[7] Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors[J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1424-1428.

[8] Bittner V, Johnson BD, Zineh I, et al. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(3): 548-555.

[9] Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(6): 595-601.

[10] Liu GY, Meng XX, Zhang Z. Triglyceride to HDL-cholesterol ratio as an independent risk factor for the poor development of coronary collateral circulation in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction and acute total occlusion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(39): e12587.

[11] Dai L, Xu J, Zhang Y, et al. Cumulative burden of lipid profiles predict future incidence of ischaemic stroke and residual risk[J].

Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(4): 581-588.

[12] Zemaitis P, Liu K, Jacobs DR, Jr, 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.

[13] 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.

[14] 李刘欣, 朱辰蕊, 林黎明, 等. 不同血压水平对青年人早发脑卒中风险的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(11): 1061-1068.

[15] Gigante A, Rosato E, Massa R, et al. Evaluation of chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(8): 1426-1431.

[16] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.

[17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 95.

[18] Chen Z, Mo J, Xu J, et al. Effects of individual and integrated cumulative burden of blood pressure, glucose, low-density lipoprotein cholesterol, and C-reactive protein on cardiovascular risk[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(1): 127-135.

[19] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (prediction for ASCVD risk in China)[J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1430-1440.

[20] Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, et al. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(6): 401-408.

[21] Chen Z, Chen G, Qin H, et al. Higher triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio increases cardiovascular risk: 10-year prospective study in a cohort of Chinese adults[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(2): 475-481.

[22] Ding M, Wennberg A, Gigante B, et al. Lipid levels in midlife and risk of atrial fibrillation over 3 decades—experience from the Swedish AMORIS cohort: a cohort study[J]. *PLoS Med*, 2022, 19(8): e1004044.

[23] Sato F, Nakamura Y, Kayaba K, et al. TG/HDL-C ratio as a predictor of stroke in the population with healthy BMI: the Jichi Medical School Cohort Study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(8): 1872-1879.

[24] Çoban EK. Can TG/HDL Ratio be an accurate predictor in the determination of the risk of cerebrovascular events in youngsters?[J]. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 2018, 52(3): 201-205.

[25] Veiraiah A. Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease[J]. *Angiology*, 2005, 56(4): 431-438.

[26] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.

[27] Tsimihodimos V, Gazi I, Kostara C, et al. Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small, dense LDL particles[J]. *Lipids*, 2007, 42(5): 403-409.

[28] Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 1996, 123(1/2): 1-15.

[29] Anber V, Millar JS, McConnell M, et al. Interaction of very-low-density, intermediate-density, and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(11): 2507-2514.