·流行病与统计方法·

低密度脂蛋白胆固醇水平对高血压及其共病患者的全因死亡与心脑血管死亡风险的前瞻性队列研究

李权静[1],杨奕樱[1],张福艳[2],李小雪[3],尹丽华[3],王和艳[1],刘涛[4]
1.贵州中医药大学基础医学院,贵州 贵阳 550025;2.铜仁职业技术大学护理学院;
3.贵州医科大学公共卫生与健康学院;4.贵州省疾病预防控制中心慢性病防治研究所,贵州 贵阳 550004

摘要:目的 分析低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平对高血压及其共病患者全因死亡和心脑血管死亡的影响。**方法** 本研究利用 χ^2 检验进行单因素分析,运用 COX 比例风险回归模型来分析 LDL-C 水平对高血压及其共病患者的全因与心脑血管死亡风险的影响。**结果** 多因素 COX 回归分析显示:高血压人群中,与 LDL-C 第一分位组(Q1)相比,第三分位组(Q3)、第四分位组(Q4)全因死亡风险分别增加 75%、165%,Q4 组心脑血管死亡风险增加 96.4%;共病人群中,Q2、Q3 和 Q4 组全因死亡风险分别为 Q1 组的 1.601 、2.082 和 2.874 倍,Q4 组心脑血管死亡风险为 Q1 组的 2.592 倍。限制性立方样条模型提示,LDL-C 水平与高血压及共病患者全因死亡、心脑血管死亡风险均呈线性相关。其中,高血压患者 LDL-C 超过 2.713 mmol/L(全因死亡)、2.650 mmol/L(心脑血管死亡)时风险显著升高;共病患者 LDL-C 高于 2.016 mmol/L(全因死亡)、2.020 mmol/L(心脑血管死亡)时风险升高。**结论** 血清 LDL-C 水平是高血压及其共病患者全因死亡和心脑血管死亡的独立危险因素,揭示了 LDL-C 水平与死亡的剂量反应关系,为临床上更严格的降脂干预策略提供了重要的科学依据。

关键词:高血压;高血压共病;低密度脂蛋白胆固醇;死亡风险;心脑血管死亡
中图分类号:R544.1;R543 **文献标志码**:A **文章编号**:1003-8507(2026)05-788-08
DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202509445

Prospective cohort study on LDL-C levels and risks of all-cause and cardio-cerebrovascular mortality in patients with hypertension and its comorbidities

LI Quan-jing*, YANG Yi-ying, ZHANG Fu-yan, LI Xiao-xue, YIN Li-hua, WANG He-yan, LIU Tao
School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China

Abstract: Objective To analyze the impact of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels on all-cause mortality and cardio-cerebrovascular mortality in patients with hypertension and its comorbidities. **Method** Univariate analyses were performed using the χ^2 test, and Cox proportional hazards regression models were used to analyze the impact of LDL-C levels on the all-cause and cardio-cerebrovascular mortality risks of patients with hypertension and its comorbidities. **Results** Multivariable Cox regression analysis showed that among patients with hypertension, compared with the first quartile group (Q1) of LDL-C, the risk of all-cause mortality increased by 75% in the third quartile group (Q3) and by 165% in the fourth quartile group (Q4), and the risk of cardio-cerebrovascular death increased by 96.4% in the Q4 group. Among the patients with comorbidities, the all-cause mortality risks of groups Q2, Q3, and Q4 were 1.601 times, 2.082 times, and 2.874 times that of group Q1, respectively. The cardio-cerebrovascular mortality risk of group Q4 was 2.592 times that of group Q1. The restricted cubic spline (RCS) model indicated that the LDL-C level was linearly correlated with the risk of all-cause and cardio-cerebrovascular death in patients with hypertension and its comorbidities. Among them, for patients with hypertension, the risk significantly increased when LDL-C exceeded 2.713 mmol/L (for all-cause mortality) and 2.650 mmol/L (for cardio-cerebrovascular mortality). For patients with comorbidities, the risk increased when LDL-C was higher than 2.016 mmol/L (for all-cause mortality) and 2.020 mmol/L (for cardio-cerebrovascular mortality). **Conclusion** Serum LDL-C levels are an independent risk factor for all-cause and cardio-cerebrovascular deaths in patients with hypertension and its comorbidities.

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2018]2819);分子诊断研究中心(贵州中医药大学 ZX 合字[2024]023 号)
作者简介:李权静(2000—),女,硕士在读,研究方向:慢性非传染性疾病预防与控制
通信作者:刘涛,E-mail:liutao9099@163.com

This study reveals the dose-response relationship between LDL-C levels and mortality, providing an important scientific basis for more stringent lipid-lowering intervention strategies in clinical practice.

Keywords: Hypertension; Hypertension comorbidity; Low-density lipoprotein cholesterol; Risk of mortality; Cardio-cerebrovascular mortality

高血压是心脑血管疾病的核心危险因素，伴随全球人口老龄化与生活方式转变，其患病率持续上升[1]。尽管降压治疗显著降低了心脑血管事件的发生率和死亡率，但高血压患者的相关死亡风险依然居高不下[2]。低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C）作为心血管疾病的独立危险因素，广泛被应用于心血管疾病的风险评估中[3]。现有研究证实 LDL-C 水平升高与心脑血管疾病的发生密切相关，但这些研究大多集中于一般人群或单一慢性病患者，针对高血压及共病患者的研究相对匮乏。高血压患者常伴有糖尿病、慢性阻塞性肺病、代谢综合症等多种共病，这些共病进一步加重了患者的心血管疾病负担[4]。而 LDL-C 在这些群体中的作用尚未得到充分阐明，尤其是其与全因死亡及心脑血管死亡风险之间的关系仍存在争议[5-6]。因此，本研究旨在系统评估高血压及其共病患者 LDL-C 水平与全因死亡及心脑血管死亡风险之间的关系，以期为该人群的风险评估和个性化管理提供更加精确的科学证据，推动相关临床实践的优化。

1　材料与方法

1.1　研究对象　基于贵州省自然人群队列研究，在 2010 年采用多阶段整群分层随机抽样的方法对贵州省 12 个区（县）9 280 名 18 岁以上常住居民进行基线调查，于 2016 年 12 月—2020 年 6 月和 2023 年 12 月对基线调查的研究对象进行追踪随访，共计随访到 9 263 人，失访 17 人，随访率达 99.8%。排除相关数据缺失（N=73）、基线非高血压（N=6 764）参与者，最终有 2 426 名高血压患者纳入分析，其中包括高血压共病患者 1 569 人。见图 1。本项目经贵州省疾病预防控制中心伦理委员会批准（编号：S2017-02），所有研究对象均自愿参加并签署知情同意书。

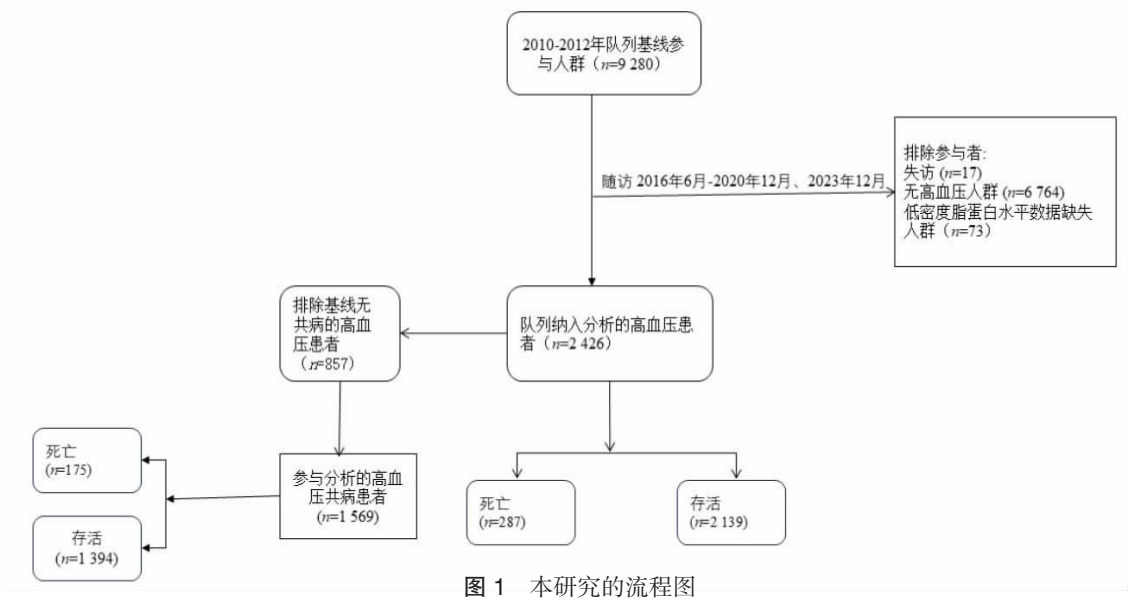


图 1　本研究的流程图

Figure 1　Flowchart of the research process

1.2　研究方法

1.2.1　问卷调查　数据由统一接受过培训的调查人员进行的面对面访谈收集的，调查问卷由中国疾病预防控制中心提供[7]，内容包括一般人口学特征（年龄、性别、民族、城乡、教育水平及婚姻状况）、行为生活方式（吸烟、饮酒）、饮食情况、疾病史及家族史等资料。

1.2.2　体格检查和生化指标检测　使用欧姆龙 HEM7071 电子血压计，在调查对象清晨空腹测量血压，3 次取均值、使用 TZG-210 身高坐高计测身高体重，2 次取均值。采集空腹静脉血 5 ml，4h 内检测空腹血糖(fasting blood glucose)，血清 -20℃保存后采用奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪测定总胆固醇(total cholesterol)、甘油三酯(triglyceride)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein dholesterol,HDL-C) 和 LDL-C 等。

1.2.3　相关定义标准

（1）高血压[8]：自报由医生诊断为高血压或进行降压治疗或收缩压≥140 mm Hg（18.6 kPa）和 / 或舒张压≥90 mm Hg（12.0 kPa）。

（2）糖尿病[8]：空腹血糖水平≥7.0 mmol/L 或口服葡萄

糖耐量试验血糖水平≥ 11.1 mmol/L 及已被乡镇或社区及以上医院诊断患有糖尿病的人群。

(3)慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD):自报由医生诊断。

(4)心脑血管疾病(cardiovascular diseases,CVD):①自报由医生明确诊断;②死亡病例依据根本死因为心肌梗死 / 脑出血 / 脑梗死 / 脑梗塞等; 以上两条满足一条即为 CVD。

(5)抑郁[9]:本研究采用抑郁症状筛查量表患者健康问卷(patient health questionnaire,PHQ)评估心理健康状况, 根据 PHQ-9 得分定义,0 ~ 4 分为无抑郁,≥5 分为抑郁。

(6)高甘油三酯血症[10]:甘油三酯≥2.3 mmol/L(200mg/dl)。

(7)低高密度脂蛋白血症[11]: HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dl)。

(8)高血压共病:若研究对象患高血压的同时患有以上慢性病中的一种及以上则为共病。

(9)有害饮酒[12]:男性日均饮酒量≥61 g;女性日均饮酒量≥41 g。

(10)目前吸烟情况:调查时仍每日吸烟或偶尔吸烟。

(11)根据《中国居民膳食指南 2022》[13],食盐摄入量< 5g/d、食用油摄入量≤25g/d、蔬菜水果摄入量> 500g/d 为健康饮食方式。

(12)身体质量指数(body mass index,BMI):体重(kg)/ 身高的二次方 (m^2),BMI < 18.5 kg/m^2 为轻体重,18.5 kg/m^2 ≤ BMI < 24 kg/m^2 为正常体重,24 kg/m^2 ≤ BMI < 28 kg/m^2 为超重,BMI ≥ 28 kg/m^2 为肥胖[8]。

(13)死亡结局:本研究死亡分为全因死亡及心脑血管死亡,根据《疾病和有关健康问题的国际统计分类(第十次修订本)》[14]的疾病分类,判断根本死亡原因,其中全因死亡为包括创伤在内的所有原因造成的死亡,心脑血管死亡是指由心肌梗死、脑出血、脑梗死、脑梗塞导致的死亡。CVD 死因编码为 I00 ~ I99。

1.3　统计学分析　所有资料统计学分析采用 SPSS 26.0 统计软件和 R 4.2.3。对不服从正态分布的连续性变量以[$M(P_{25},P_{75})$]表示,采用 Mann-Whitney U 非参数检验;分类变量用率或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。参与者的 LDL-C 水平根据基线水平以四分位数均分为四组, 以 Q1 组为参照水平(Q1 组:< 2 mmol/L;Q2 组:2 ~ 2.63 mol/L;Q3 组:2.64 ~ 3.34 mol/L;Q4 组:≥3.35 mol/L)。使用舍恩菲尔德(Schoenfeld)残差来检验等比例风险假设,主要变量符合等比假设(P>0.05),则采用 COX 比例风险模型分析 LDL-C 水平的连续变量和分类变量与高血压及其共病患者全因死亡和心脑血管死亡风险,关联强度用风险比和 95%置信区间表示。本研究使用 R.4.2.3 软件绘制限制性立方样条 (restricted cubic splines, RCS)图、森林图。双侧检验,检验水准 α=0.05。

2　结　果

2.1　调查对象的基线特征　研究共纳入 2 426 名高血压调查对象,其中共病患者 1 569 名(64.7%)、高血压男性患者 1 284(52.9%)、汉族患者 1 513(62.4%),男性共病患者 812 (51.8%)、汉族共病患者 976 (62.2%);高血压患者随访总人年为 28 067.09 年,中位随访时间为 11.69 年。LDL-C 水平在高血压人群的民族、BMI、食用油摄入、盐摄入、静态时间、高甘油三酯血症、COPD、低高密度脂蛋白血症以及收缩压中有统计学差异,在共病人群的 BMI、食用油摄入、盐摄入以及收缩压中有统计学差异(P<0.05)。见表 1。

表 1　高血压患者及高血压共病患者的基线特征[n(%),$M(P_{25},P_{75})$]

Table 1　Baseline characteristics of patients with hypertension and its comorbidities [n(%), $M(P_{25}, P_{75})$]

特征	高血压人群						高血压共病患者					
	调查人数	LDL-C 水平(mmol/L)				P 值	调查人数	LDL-C 水平(mmol/L)				P 值
		≤2 (n=454)	2 ~ 2.63 (n=755)	2.64 ~ 3.34 (n=608)	≥3.35 (n=609)			≤2 (n=332)	2 ~ 2.63 (n=538)	2.64 ~ 3.34 (n=377)	≥3.35 (n=322)	
年龄(岁)						0.900						0.508
<60	1 554	289(18.6)	484(31.1)	384(24.7)	397(25.5)		998	200(20)	347(34.8)	240(24)	211(21.1)	
≥60	872	165(18.9)	271(31.1)	224(25.7)	212(24.3)		571	132(23.1)	191(33.5)	137(24)	111(19.4)	
性别						0.154						0.227
男	1 284	252(19.6)	415(32.3)	303(23.6)	314(24.5)		812	183(22.5)	285(35.1)	180(22.2)	164(20.2)	
女	1 142	202(17.7)	340(29.8)	305(26.7)	295(25.8)		757	149(19.7)	253(33.4)	197(26)	158(20.9)	
民族						0.024						0.128
少数民族	913	176(19.3)	303(33.2)	236(25.8)	198(21.7)		593	121(20.4)	219(36.9)	147(24.8)	106(17.9)	
汉族	1 513	278(18.4)	452(29.9)	372(24.6)	411(27.2)		976	211(21.6)	319(32.7)	230(23.6)	216(22.1)	
教育水平						0.204						0.145
初中及以下	2 170	416(19.2)	678(31.2)	540(24.9)	536(24.7)		1 372	299(21.8)	474(34.5)	328(23.9)	271(19.8)	
高中 / 中专	179	28(15.6)	48(26.8)	53(29.6)	50(27.9)		136	25(18.4)	38(27.9)	36(26.5)	37(27.2)	

（续表）

特征	高血压人群						高血压共病患者					
	调查人数	LDL-C 水平(mmol/L) ≤2 (*n*=454)	2～2.63 (*n*=755)	2.64～3.34 (*n*=608)	≥3.35 (*n*=609)	*P* 值	调查人数	LDL-C 水平(mmol/L) ≤2 (*n*=332)	2～2.63 (*n*=538)	2.64～3.34 (*n*=377)	≥3.35 (*n*=322)	*P* 值
大专及以上	77	10(13.0)	29(37.7)	15(19.5)	23(29.9)		61	8(13.1)	26(42.6)	13(21.3)	14(23)	
BMI[a]						<0.001						<0.001
轻体重	91	23(25.3)	37(40.7)	18(19.8)	13(14.3)		44	15(34.11)	22(50)	6(13.6)	1(2.3)	
正常	1 231	246(20.0)	429(34.8)	307(24.9)	249(20.2)		699	165(23.6)	281(40.2)	152(21.7)	101(14.4)	
超重	783	129(16.5)	220(28.1)	193(24.6)	241(30.8)		579	103(17.8)	176(30.4)	147(25.4)	153(26.4)	
肥胖	313	53(16.9)	64(20.4)	90(28.8)	106(33.9)		241	47(19.5)	55(22.8)	72(29.9)	67(27.8)	
有害饮酒						0.361						0.335
否	2 335	433(18.5)	734(31.4)	583(25.0)	585(25.1)		1 517	316(20.8)	524(34.5)	366(24.1)	311(20.5)	
是	91	21(23.1)	21(23.1)	25(27.5)	24(26.4)		52	16(30.8)	14(26.9)	11(21.2)	11(21.2)	
目前吸烟						0.279						0.248
否	1 642	298(18.1)	499(30.4)	417(25.4)	428(26.1)		1 074	215(20)	365(34)	270(25.1)	224(20.9)	
是	784	156(19.9)	256(32.7)	191(24.4)	181(23.1)		495	117(23.6)	173(34.9)	107(21.6)	98(19.8)	
蔬菜水果摄入[a]≥500g/d						0.641						0.141
否	753	150(19.9)	237(31.5)	185(24.6)	181(24.0)		497	112(22.5)	175(35.2)	125(25.2)	85(17.1)	
是	1 667	301(18.1)	516(31.0)	422(25.3)	428(25.7)		1 070	219(20.5)	363(33.9)	251(23.5)	237(22.1)	
油摄入[a]>25g/d						<0.001						0.003
否	698	109(15.6)	206(29.5)	166(23.8)	217(31.1)		416	72(17.3)	138(33.2)	97(23.3)	109(26.2)	
是	1 705	340(19.9)	540(31.7)	439(25.7)	386(22.6)		1 137	257(22.6)	395(34.7)	278(24.5)	207(18.2)	
盐摄入>5g/d						<0.001						<0.001
否	384	63(16.4)	94(24.5)	84(21.9)	143(37.2)		226	41(18.1)	62(27.4)	46(20.4)	77(34.1)	
是	2 042	391(19.1)	661(32.4)	524(25.7)	466(22.8)		1 343	291(21.7)	476(35.4)	331(24.6)	245(18.2)	
静态时间(h)						0.007						0.052
<4	1 087	209(19.2)	364(33.5)	276(25.4)	238(21.9)		700	146(20.9)	261(37.3)	168(24)	125(17.9)	
≥4	1 339	245(18.3)	391(29.2)	332(24.8)	371(27.7)		869	186(21.4)	277(31.9)	209(24.1)	197(22.7)	
睡眠时间(h/d)						0.524						0.932
<7	425	76(17.9)	122(28.7)	113(26.6)	114(26.8)		284	60(21.1)	93(32.7)	71(25)	60(21.1)	
≥7	2 001	378(18.9)	633(31.6)	495(24.7)	495(24.7)		1 285	271(21.2)	445(34.6)	306(23.8)	262(20.4)	
CVD						0.530						
否	2 402	451(18.8)	745(31.0)	604(25.1)	602(25.1)			—	—		—	
是	24	3(12.5)	10(41.7)	4(16.7)	7(29.2)			—	—		—	
糖尿病						0.157						
否	2 057	396(19.3)	643(31.3)	517(25.1)	501(24.4)			—	—		—	
是	369	58(15.7)	112(30.4)	91(24.7)	108(29.3)			—	—		—	
COPD[a]						0.001						
否	2 368	433(18.3)	734(31.0)	603(25.5)	598(25.3)			—	—		—	
是	57	20(35.1)	21(36.8)	5(8.8)	11(19.3)			—	—		—	
高甘油三酯血症[a]						<0.001						
否	1 770	308(17.4)	611(34.5)	470(26.6)	381(21.5)			—	—		—	
是	647	145(22.4)	136(21.0)	138(21.3)	228(35.2)			—	—		—	
低高密度脂蛋白血症[a]						<0.001						
否	1 384	244(17.6)	275(19.9)	336(24.3)	529(38.2)			—	—		—	
是	1 033	207(20)	476(46.1)	271(26.2)	79(7.6)			—	—		—	
服用降脂药物						0.604						0.694
否	2379	443(18.6)	742(31.2)	594(25.0)	600(25.2)		1 522	321(21.1)	525(34.5)	363(23.9)	313(20.6)	
是	47	11(23.4)	13(27.7)	14(29.8)	9(19.1)		47	11(23.4)	13(27.7)	14(29.8)	9(19.1)	
抑郁[a]						0.715						
否	2 202	411(18.7)	685(31.1)	554(25.2)	552(25.1)			—	—		—	
是	172	35(20.3)	50(29.1)	39(22.7)	48(27.9)			—	—		—	
收缩压	2 426	151 (142,166)	151 (141,163)	150 (140,162)	147 (138,160)	<0.001	1 569	152 (143,167)	152 (143,166)	150 (141,163)	147 (139,160)	<0.001
舒张压	2 426	91(85,98)	91(84,98)	91(86,98)	90(83,98)	0.184	1 569	91(84,98)	91(85,98)	92(87,99)	91(83,99)	0.167

注：分类资料用频数(构成比)表示；连续型资料用中位数(四分位数间距表示)；[a]表示有缺失值；h/d 表示小时每天；g/d 表示克每天；—表示不纳入后续变量因素调整，故不做统计分析。

2.2　LDL-C 水平与高血压患者全因死亡、心脑血管死亡的 COX 比例风险回归分析　调整相关变量后，模型 3 显示，Q3 和 Q4 组人群高血压患者全因死亡风险为 Q1 组人群的 1.750 倍（*HR*=1.750，95% *CI*：1.152 ~ 2.656）、2.650 倍（*HR*=2.650，95% *CI*：1.736 ~ 4.045）；Q4 组人群心脑血管死亡风险分别为 Q1 组人群的 1.964 倍（*HR*=1.964，95% *CI*：1.065 ~ 3.621）。随着 LDL-C 水平升高，全因死亡、心脑血管死亡风险也随之增高（$P_{趋势}$<0.001，$P_{趋势}$=0.02）。见表 2。

2.3　LDL-C 水平与高血压共病患者全因死亡、心脑血管死亡的 COX 比例风险回归分析　调整相关变量后，模型 3 显示，Q2、Q3 和 Q4 组人群高血压共病患者全因死亡风险分别为 Q1 组人群的 1.601（*HR*=1.601，95% *CI*：1.012 ~ 2.534）、2.082（*HR*=2.082，95% *CI*：1.278 ~ 3.390）和 2.874 倍（*HR*=2.874，95% *CI*：1.700 ~ 4.858）；Q4 组人群心脑血管死亡风险分别为 Q1 组人群的 2.592 倍（*HR*=2.592，95% *CI*：1.265 ~ 5.314）。随着 LDL-C 水平升高，血压共病患者的全因死亡、心脑血管死亡风险也随之增高（$P_{趋势}$<0.001，$P_{趋势}$=0.013）。见表 3。

表 2　LDL-C 水平对高血压患者的全因死亡与心脑血管死亡风险比和 95% 置信区间

Table 2　Hazard ratios and 95% confidence intervals for the associations between LDL-C levels and risks of all-cause and cardio-cerebrovascular mortality among patients with hypertension

变量	死亡人数	死亡密度	*HR*(95%*CI*)					
			模型 1	*P* 值	模型 2	*P* 值	模型 3	*P* 值
全因死亡	287	10.23						
LDL-C 水平分组(mmol/L)	287	10.23	1.106(1.010 ~ 1.210)	0.030	1.121(1.026 ~ 1.224)	0.011	1.260(1.134 ~ 1.399)	<0.001
Q1(<2)	40	7.35	1		1		1	
Q2(2 ~ 2.63)	92	10.37	1.453(0.999 ~ 2.114)	0.050	1.521(1.045 ~ 2.213)	0.028	1.483(0.988 ~ 2.226)	0.057
Q3(2.64 ~ 3.34)	75	10.72	1.524(1.035 ~ 2.245)	0.033	1.600(1.086 ~ 2.358)	0.018	1.750(1.152 ~ 2.656)	0.009
Q4(≥3.35)	80	11.85	1.740(1.185 ~ 2.557)	0.005	1.902(1.293 ~ 2.798)	0.001	2.650(1.736 ~ 4.045)	<0.001
$P_{趋势}$值				0.008		0.002		<0.001
心脑血管死亡	132	4.70						
LDL-C 水平分组(mmol/L)	132	4.70	1.011(0.879 ~ 1.163)	0.875	1.027(0.897 ~ 1.175)	0.704	1.173(1.001 ~ 1.374)	0.049
Q1(<2)	22	4.02	1		1		1	
Q2(2 ~ 2.63)	44	4.96	1.301(0.774 ~ 2.189)	0.321	1.390(0.826 ~ 2.341)	0.215	1.326(0.758 ~ 2.322)	0.323
Q3(2.64 ~ 3.34)	36	5.14	1.371(0.800 ~ 2.350)	0.250	1.434(0.836 ~ 2.461)	0.190	1.568(0.884 ~ 2.783)	0.124
Q4(≥3.35)	30	4.44	1.223(0.699 ~ 2.141)	0.481	1.333(0.760 ~ 2.338)	0.316	1.964(1.065 ~ 3.621)	0.031
$P_{趋势}$值				0.527		0.352		0.023

注：模型 1 无调整变量；模型 2 调整年龄，性别，民族；模型 3 在模型二基础上调整 BMI、教育水平、糖尿病、CVD、COPD、目前是否吸烟、有害饮酒、油摄入>25 g、食盐摄入>5 g、蔬菜水果摄入量、静态时间、睡眠时间分组、高甘油三脂血症、低高密度脂蛋白血症、抑郁、收缩压、舒张压、服用降脂药物。

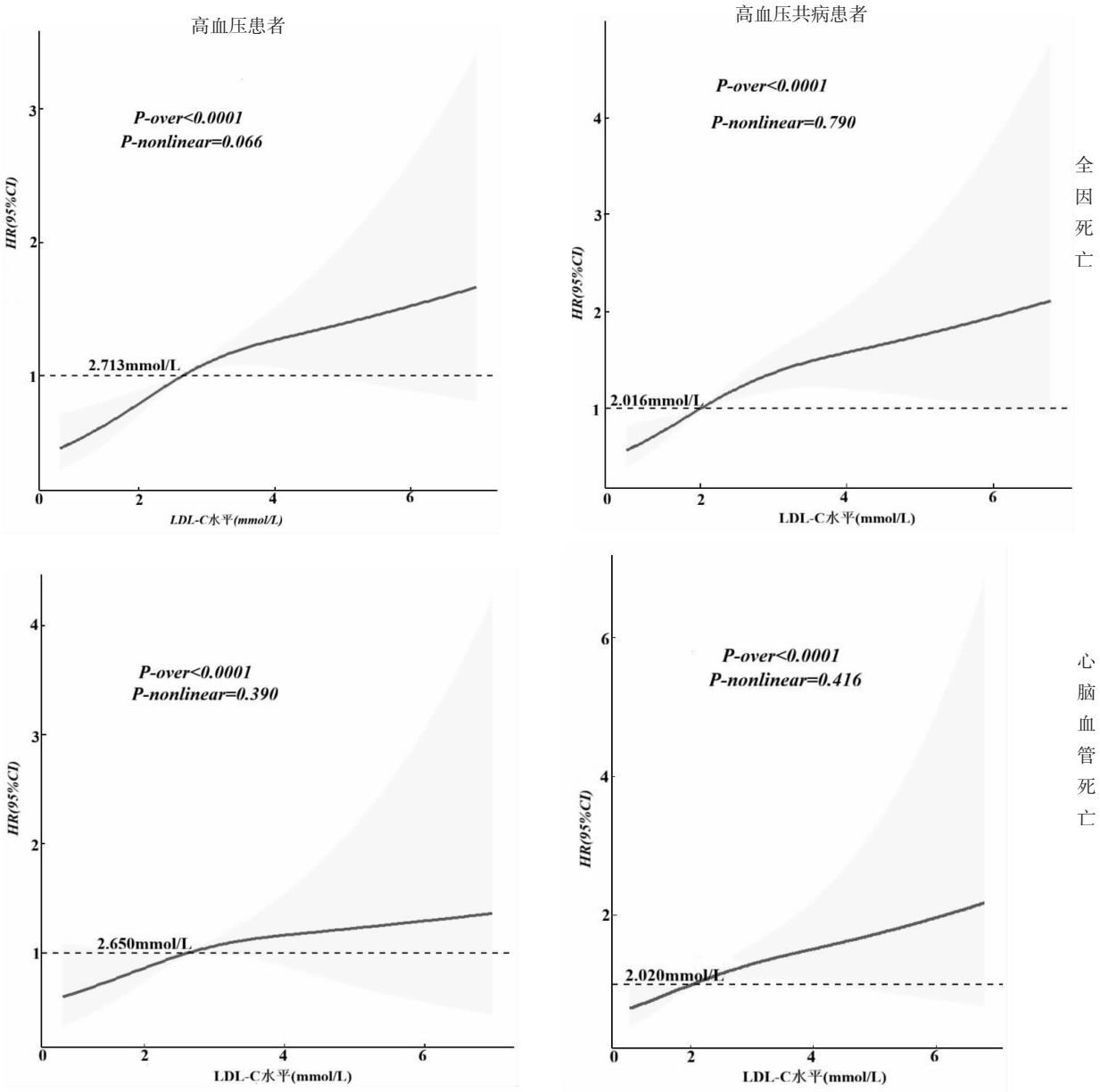
表 3　LDL-C 水平对高血压共病患者的全因死亡与心脑血管死亡风险比和 95%置信区间

Table 3　Hazard ratios and 95% confidence intervals for the association between LDL-C levels and the risks of all-cause and cardio-cerebrovascular mortality in patients with hypertension and its comorbidities

变量	死亡人数	死亡密度	*HR*(95%*CI*)					
			模型 1	*P* 值	模型 2	*P* 值	模型 3	*P* 值
全因死亡	175	9.46						
LDL-C 水平分组(mmol/L)	175	9.46	1.101(0.982 ~ 1.236)	0.100	1.123(1.005 ~ 1.255)	0.041	1.272(1.127 ~ 1.435)	<0.001
Q1(<2)	28	7.00	1		1		1	
Q2(2 ~ 2.63)	65	10.13	1.511(0.965 ~ 2.367)	0.071	1.669(1.064 ~ 2.618)	0.026	1.601(1.012 ~ 2.534)	0.044
Q3(2.64 ~ 3.34)	45	10.16	1.537(0.954 ~ 2.477)	0.077	1.718(1.063 ~ 2.774)	0.027	2.082(1.278 ~ 3.390)	0.003
Q4(≥3.35)	37	10.21	1.622(0.985 ~ 2.669)	0.057	1.876(1.137 ~ 3.097)	0.014	2.874(1.700 ~ 4.858)	<0.001
$P_{趋势}$值				0.075		0.019		<0.001
心脑血管死亡	89	4.81						
LDL-C 水平分组(mmol/L)	89	4.81	1.041(0.881 ~ 1.229)	0.640	1.066(0.909 ~ 1.249)	0.431	1.233(1.038 ~ 1.464)	0.017
Q1(<2)	17	4.32	1		1		1	
Q2(2 ~ 2.63)	34	5.50	1.353(0.747 ~ 2.452)	0.318	1.562(0.861 ~ 2.835)	0.143	1.396(0.757 ~ 2.573)	0.285
Q3(2.64 ~ 3.34)	20	4.73	1.173(0.608 ~ 2.265)	0.633	1.339(0.691 ~ 2.592)	0.387	1.517(0.776 ~ 2.965)	0.223
Q4(≥3.35)	18	5.17	1.322(0.673 ~ 2.600)	0.418	1.568(0.795 ~ 3.095)	0.194	2.592(1.265 ~ 5.314)	0.009
$P_{趋势}$值				0.550		0.297		0.013

注：共病为患高血压及高甘油三酯、低高密度脂蛋白血症、糖尿病、CVD、COPD、抑郁等两种或以上疾病；模型 1 未调整；模型 2 调整年龄、性别、民族；模型 3 调整 BMI、教育水平、睡眠时间、每日蔬菜水果摄入量、盐摄入>5g/d、油摄入>25g/d、有害饮酒、目前吸烟情况、静态时间、收缩压、舒张压、服用降脂药物。

2.4　LDL-C 水平对高血压患者及其共病患者全因死亡、心脑血管死亡风险的剂量反应关系　采用 RCS 研究 LDL-C 水平对高血压患者及其共病患者全因死亡和心脑血管死亡风险之间的关系。RCS 分析显示，高血压患者的全因死亡和心脑血管死亡风险趋势是随着 LDL-C 水平升高而升高，特别是当 LDL-C 水平超过 2.713 和 2.650 mmol/L 时，全因死亡和心脑血管死亡呈现显著上升趋势；高血压共病患者的全因死亡和心脑血管死亡风险在 LDL-C 水平超过 2.016 和 2.020 mmol/L 时，全因死亡和心脑血管死亡风险增高。LDL-C 水平对高血压及其共病患者全因死亡和心脑血管死亡风险之间是呈线性相关（*P*-nonlinear＞0.05），且 LDL-C 与心脑血管死亡呈正相关。见图 2。



注：对高血压患者及高血压共病患者的调整变量与前文 COX 回归分析中模型 3 一致；*HR* 为 hazard ratio。

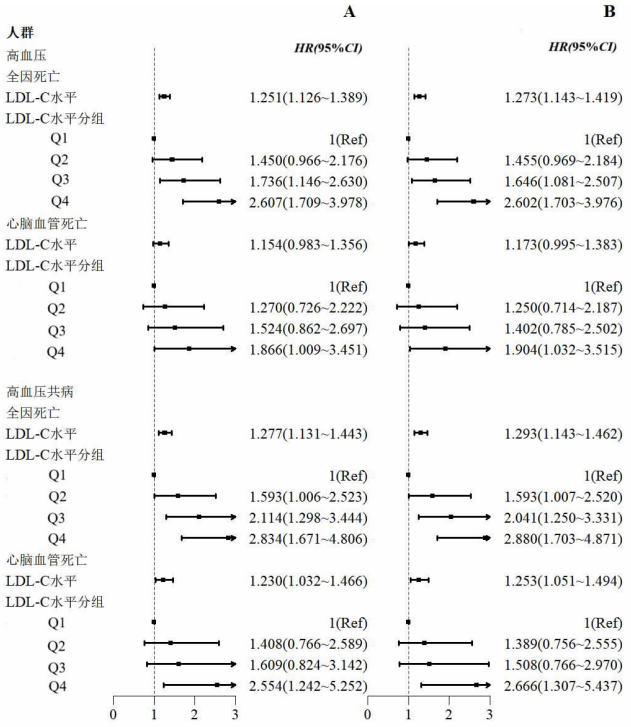
图 2　LDL-C 水平对高血压患者及高血压共病患者全因死亡、心脑血管死亡风险的剂量反应关系

Figure 2　The dose-response relationship of LDL-C levels on the risk of all-cause mortality and cardiovascular and cerebrovascular mortality in patients with hypertension and its comorbidities

2.5　敏感性分析　为排除恶性肿瘤和高龄对死亡风险的影响，在高血压人群中剔除基线恶性肿瘤 8 人和年龄大于 85 岁 19 人，在高血压共病人群中剔除恶性肿瘤 7 人和年龄大于 85 岁 11 人后进行敏感性分析，结果依然稳健。见图 3。

3　讨　论

本研究发现，LDL-C 每升高一个单位（1mmol/L），高血压患者的全因死亡和心脑血管死亡风险分别增加 26.0% 和 17.3%；共病患者分别增加 27.2% 和 23.3%，且呈线性剂量反应关系。当高血压患者



注：高血压患者和高血压共病患者的调整变量与前文 COX 回归分析中模型 3 一致；*HR* 为 hazard ratio；A 为剔除患恶性肿瘤的患者；B 为剔除年龄大于 85 岁人群。

图 3　敏感性分析

Figure 3　Sensitivity analysis

LDL-C 水平超过 2.713 mmol/L（全因死亡）和 2.650 mmol/L(心脑血管死亡)时，死亡风险呈现显著上升趋势；共病患者的风险临界点则降至 2.016 mmol/L(全因死亡)与 2.020 mmol/L(心脑血管死亡)，这一发现为优化人群的血脂管理策略提供了关键阈值参考，为优化血脂管理降低患者的死亡风险提供了新的证据。

既往研究显示，LDL-C 水平升高与全因死亡风险增加相关[15]，但相关证据多来自普通人群和单一慢病患者。韩国针对 2 型糖尿病合并症患者的研究显示[16]，LDL-C 水平与心肌梗死、脑卒中等复合心血管事件风险存在显著剂量反应关系，70 ~ ＜100 mg/dl 和 100 ~ ＜130 mg/dl 组的复合结局发生风险分别增加 12%（*HR*=1.12，95% *CI*：1.07 ~ 1.17）和 20%（*HR*=1.20，95% *CI*：1.15 ~ 1.26）；一项荟萃分析也验证了 LDL-C 水平与心脑血管死亡风险的正相关性（*HR*=1.21，95% *CI*：1.09 ~ 1.35）[17]。然而日本社区居民的队列研究呈现相反趋势[18]，LDL-C＜70mg/dl 组全因死亡风险最高（*HR*=2.54，95% *CI*：1.58 ~ 4.07），70 ~ 92 mg/dl 组（*HR*=1.71，95% *CI*：1.15 ~ 2.54）和 93 ~ 143 mg/dl 组（*HR*=1.21，95% *CI*：0.87 ~ 1.68）风险依次降低，而在普通老年人群中未观察到 LDL-C 水平与全因死亡的关联[19]。

本研究发现 LDL-C 与全因和心脑血管死亡风险之间呈线性相关，提示高血压患者应将 LDL-C 控制于 2.650 mmol/L 以下；共病患者 LDL-C 水平需控制在 2.016 mmol/L 以下，这与中国血脂指南中高危人群的降脂目标一致[20]。然而，在发达国家的研究中，LDL-C 水平与全因死亡呈 U 型关联[21-22]受到了很大关注，显示 LDL-C 在极低或极高水平下都会增加其死亡风险[23]。而本研究显示，LDL-C 低于 2.016 mmol/L 时，全因死亡风险 *HR*＜1，提示高风险人群应将 LDL-C 水平控制低于 2.000 mmol/L，这与美国指南中对于高危人群推荐更低 LDL-C 的目标更为契合[24]。这些结果差异的原因可能与研究人群的特征、设计及 LDL-C 测量差异等因素相关。

本研究进一步发现，高血压共病患者的死亡风险对 LDL-C 水平变化更为敏感，且风险升高阈值显著低于单纯高血压患者，LDL-C 每增加 1 个单位，共病患者全因死亡及心脑血管死亡风险均显著高于单纯高血压的患者。RCS 结果显示，当风险比为 1 时共病患者对应的 LDL-C 水平值比高血压患者对应的值更低，提示即使在较低的 LDL-C 水平下，共病患者的死亡风险仍可能升高。其潜在机制可能在于，多种共病与高血压存在协同放大效应。糖尿病、血脂异常本身可加剧内皮功能障碍、氧化应激及慢性炎症，与高血压所致血流动力共同作用，加速动脉粥样硬化进程并导致斑块不稳定[25]。多种慢病的相互影响使得共病患者血管系统对 LDL-C 致病作用更加敏感，即使 LDL-C 水平处于 2.016mmol/L 时，仍可驱动共病患者死亡风险显著上升。本研究基于贵州省人群数据，结果与中国及国际血脂管理指南中对合并多危险因素患者定义为“极高危”并提出严格降脂目标的指导原则相一致[20,24]，为界定该类高危人群风险显著上升的血脂临界点提供了重要参考。

综上所述，本研究证实 LDL-C 是高血压及其共病患者全因死亡和心脑血管死亡的独立危险因素，强调了强化血脂管理的重要性。对于高血压共病患者，应将 LDL-C 降至 2.020 mmol/L 以下，并将共病作为强化降脂治疗的重要依据，以进一步降低心脑血管事件和死亡风险。本研究为该人群的血脂干预策略及个体化风险管理提供了新的科学依据。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants[J]. Lancet, 2021, 398(10304): 957-980.

[2] Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease[J]. Hypertension, 2020, 75(2): 285-292.

[3] Crismaru I, Pantea Stoian A, Bratu OG, et al.Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach [J]. Lipids in Health and Disease, 2020, 19(1): 85.

[4] Liu WF, Yang CZ, Lei F, et al. Major lipids and lipoprotein levels and risk of blood pressure elevation: a Mendelian Randomisation study[J]. EBioMedicine, 2024, 100: 104964.

[5] Lu J, ZHANG H, CHEN B, et al. Association and its population heterogeneities between low-density lipoprotein cholesterol and all-cause and cardiovascular mortality: A population-based cohort study[J]. Chin Med J(Engl), 2024, 137(17): 2075-2083.

[6] Zhou Z, Tonkin AM, Curtis AJ, et al. Low-Density-Lipoprotein cholesterol and mortality outcomes among healthy older adults: a post Hoc analysis of ASPREE trial[J]. The Journals of Gerontology. Series a, Biological Sciences and Medical Sciences, 2024, 79(4): glad268.

[7] 赵文华,宁光. 2010 年中国慢性病监测项目的内容与方法[J]. 中华预防医学杂志,2012,46(5):477-479.
Zhao WH, Ning G. Content and methods of the 2010 China chronic disease surveillance program [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2012, 46(5): 477-479.(In Chinese)

[8] 周婕,吴延莉,王艺颖,等. BMI 水平及动态变化与高血压、糖尿病、血脂异常共病发生风险的前瞻性队列研究[J]. 中华疾病控制杂志,2023,27(12):1421-1429.
Zhou J, Wu YL, Wang YY, et al. Prospective cohort study on the association of body mass index level and its dynamic changes on risks of incident comorbidity among hypertension, diabetes and dyslipidemia [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2023, 27(12): 1421-1429.(In Chinese)

[9] Dajpratham P, Pukrittayakamee P, Atsariyasing W, et al. The validity and reliability of the PHQ-9 in screening for post-stroke depression [J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 291.

[10] Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia [J]. Deutsches Arzteblatt International, 2019, 116(49): 825-832.

[11] Lee CH, Won SH, Kim HY, et al. Association between percent body fat and low high-density lipoproteinemia in middle-aged men in Korea[J]. Korean Journal of Family Medicine, 2025, 46(4): 247-252.

[12] 周脉耕. 中国慢性病及危险因素监测数据分析手册 [M]. 北京:中国疾病预防控制中心,2022.
Zhou MG. Manual for data analysis of chronic diseases and risk factors surveillance in China[M]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2022.(In Chinese)

[13] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2022)[M]. 北京:人民卫生出版社,2022.
Chinese Nutrition Society. Dietary guidelines for Chinese residents (2022) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022. (In Chinese)

[14] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.
Peking Union Medical College Hospital WHO Collaborating Center for the International Classification of Diseases. International statistical classification of diseases and related health problems[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.(In Chinese)

[15] Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study[J]. European Heart Journal, 2021, 42(3): 243-252.

[16] Moon MK, Noh J, Rhee EJ, et al. Cardiovascular outcomes according to comorbidities and Low-Density lipoprotein cholesterol in Korean People with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes & Metabolism Journal, 2023, 47(1): 45-58.

[17] Jung E, Kong SY, Ro YS, et al. Serum cholesterol levels and risk of cardiovascular death: a systematic review and a Dose-Response Meta-Analysis of prospective cohort studies[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(14): 8272.

[18] Kawamoto R, Kikuchi A, Akase TC, et al. Low density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality rate: findings from a study on Japanese community-dwelling persons [J]. Lipids in Health and Disease, 2021, 20(1): 105.

[19] Zhou L, Wu Y, Yu SB, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality: findings from the China health and retirement longitudinal study[J]. BMJ Open, 2020, 10(8): e036976.

[20] 王增武,刘静,李建军,等. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
Wang ZW, Liu J, Li JJ, et al. Chinese lipid management guidelines (2023)[J]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38 (3): 237-271.(In Chinese)

[21] Kip KE, Diamond D, Mulukutla S, et al.Is LDL cholesterol associated with long-term mortality among primary prevention adults? A retrospective cohort study from a large healthcare system [J]. BMJ Open, 2024, 14(3): e077949.

[22] Chen ZM, Gu HQ, Mo JL, et al. U-shaped association between low-density lipoprotein cholesterol levels and risk of all-cause mortality mediated by post-stroke infection in acute ischemic stroke [J]. Science Bulletin, 2023, 68(12): 1327-1335.

[23] Rong S, Li BC, Chen LK, et al. Association of Low-Density lipoprotein cholesterol levels with more than 20-Year risk of cardiovascular and All-Cause mortality in the general population[J]. Journal of the American Heart Association, 2022, 11(15): e023690.

[24] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2019, 139(25): e1082-e1143.

[25] Lee SH, Park MS, Park BH, et al. Prognostic implications of serum lipid metabolism over time during sepsis [J]. BioMed Research International, 2015, 15: 789298.

收稿日期:2025-09-25