

DOI : 10.3760/cma.j.cn112338-20240105-00004

收稿日期 : 2024-01-05

本文编辑 : 万玉立

大型队列研究

中国非动脉硬化性心血管疾病人群脂蛋白 (a) 水平分布特征及影响因素

柯雅蕾<sup>1</sup> 潘焯<sup>2</sup> 吕筠<sup>1,2,3</sup> 孙点剑<sup>1,2,3</sup> 裴培<sup>2</sup> 陈怡平<sup>4</sup> 杨玲<sup>4</sup> 杜怀东<sup>4</sup> Robert Clarke<sup>4</sup> 陈君石<sup>5</sup> 陈铮鸣<sup>4</sup> 章晓<sup>6</sup> 陈婷<sup>6</sup> 李润琴<sup>6</sup> 齐丽彤<sup>7</sup> 李立明<sup>1,2,3</sup> 余灿清<sup>1,2,3</sup> 代表中国慢性病前瞻性研究项目协作组

<sup>1</sup>北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 北京 100191; <sup>2</sup>北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191; <sup>3</sup>重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学), 北京 100191; <sup>4</sup>牛津大学临床与流行病学研究中心纳菲尔德人群健康系, 牛津 OX3 7LF; <sup>5</sup>国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; <sup>6</sup>北京诺华制药有限公司, 北京 102200; <sup>7</sup>北京大学第一医院心内科, 北京 100034

通信作者 : 余灿清, Email : yucanqing@pku.edu.cn

**【摘要】** **目的** 描述中国非动脉硬化性心血管疾病 (ASCVD) 人群脂蛋白 (a) [Lp (a)] 的分布并分析其影响因素。 **方法** 基于中国慢性病前瞻性研究项目的一项巢式病例对照研究, 选取其中进行了血液生化指标检测的对照人群进行分析, 使用参比实验室检定的多克隆抗体比浊法测定 Lp (a) 水平,  $\geq 75.0$  nmol/L 定义为高 Lp (a)。采用多因素 logistic 回归模型分析 Lp (a) 水平的影响因素。 **结果** 在纳入研究的 5 870 名非 ASCVD 人群中, Lp (a) 水平呈正偏态分布,  $M (Q_1, Q_3)$  为 17.5 (8.8, 43.5) nmol/L。多因素 logistic 回归分析结果显示, 女性与高 Lp (a) 相关 ( $OR=1.23$ ,  $95\%CI: 1.05 \sim 1.43$ ), 中心性肥胖者的高 Lp (a) 风险降低 ( $OR=0.68$ ,  $95\%CI: 0.52 \sim 0.89$ )。随 TC、LDL-C、载脂蛋白 A1 (Apo A1) 和载脂蛋白 B (Apo B) 水平升高, 高 Lp (a) 风险增加, 各升高组的  $OR$  值 ( $95\%CI$ ) 分别为 2.40 (1.76 ~ 3.24)、2.68 (1.36 ~ 4.93)、1.29 (1.03 ~ 1.61) 和 1.65 (1.27 ~ 2.13); HDL-C 降低组高 Lp (a) 风险降低,  $OR$  值 ( $95\%CI$ ) 为 0.76 (0.61 ~ 0.94); 而 TG、Apo A1 与 Apo B 的比值 (Apo A1/B) 与高 Lp (a) 风险呈负相关, TG 升高组的  $OR$  值 ( $95\%CI$ ) 为 0.73 (0.60 ~ 0.89), Apo A1/B 升高组的  $OR$  值 ( $95\%CI$ ) 为 0.60 (0.50 ~ 0.72); Lp (a) 水平与除了 Apo A1 的其他血脂指标的相关性均存在线性趋势 (线性趋势检验  $P \leq 0.001$ )。未发现行为生活方式因素如饮食、吸烟、体力活动水平与 Lp (a) 水平存在统计学关联。 **结论** Lp (a) 水平与性别及中心性肥胖有关, 但受行为生活方式因素影响较小。

**【关键词】** 脂蛋白 (a); 非动脉硬化性心血管疾病人群; 分布; 影响因素

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82192904, 82192901, 82192900); 国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项 (2016YFC0900500); 中国香港 Kadoorie Charitable 基金

Distribution and influencing factors of lipoprotein(a) levels in non-arteriosclerotic cardiovascular disease population in China

Ke Yalei<sup>1</sup>, Pan Lang<sup>2</sup>, Lyu Jun<sup>1,2,3</sup>, Sun Dianjianyi<sup>1,2,3</sup>, Pei Pei<sup>2</sup>, Chen Yiping<sup>4</sup>, Yang Ling<sup>4</sup>, Du Huaidong<sup>4</sup>, Robert Clarke<sup>4</sup>, Chen Junshi<sup>5</sup>, Chen Zhengming<sup>4</sup>, Zhang Xiao<sup>6</sup>, Chen Ting<sup>6</sup>, Li Runqin<sup>6</sup>, Qi Litong<sup>7</sup>, Li Liming<sup>1,2,3</sup>, Yu Canqing<sup>1,2,3</sup>, on behalf of the China Biobank Collaborative Group

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; <sup>2</sup>Peking University Center for Public

Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China; <sup>4</sup>Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, United Kingdom; <sup>5</sup>China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; <sup>6</sup>Beijing Novartis Pharma Company Limited, Beijing 102200, China; <sup>7</sup>Department of Cardiovascular Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yu Canqing, Email: yucanqing@pku.edu.cn

**【 Abstract 】 Objective** To describe the distribution of lipoprotein (a) [Lp(a)] levels in non-arteriosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) population in China and explore its influencing factors. **Methods** This study was based on a nested case-control study in the CKB study measured plasma biomarkers. Lp(a) levels was measured using a polyclonal antibody-based turbidimetric assay certified by the reference laboratory and  $\geq 75.0$  nmol/L defined as high Lp(a). Multiple logistic regression model was used to examine the factors related to Lp(a) levels. **Results** Among the 5 870 non-ASCVD population included in the analysis, Lp(a) levels showed a right-skewed distribution, with a median ( $Q_1$ ,  $Q_3$ ) of 17.5 (8.8, 43.5) nmol/L. The multiple logistic regression analysis found that female was associated with high Lp(a) ( $OR=1.23$ ,  $95\%CI$ : 1.05-1.43). The risk of increased Lp(a) levels in subjects with abdominal obesity was significantly reduced ( $OR=0.68$ ,  $95\%CI$ : 0.52-0.89). As TC, LDL-C, apolipoprotein A1(Apo A1), and apolipoprotein B(Apo B) levels increased, the risk of high Lp(a) increased, with  $OR$  ( $95\%CI$ ) for each elevated group was 2.40 (1.76-3.24), 2.68 (1.36-4.93), 1.29 (1.03-1.61), and 1.65 (1.27-2.13), respectively. The risk of high Lp(a) was reduced in the HDL-C lowering group with an  $OR$  ( $95\%CI$ ) of 0.76 (0.61-0.94). In contrast, an increase in TG levels and the ratio of Apo A1/Apo B(Apo A1/B) was negatively correlated with the risk of high Lp(a), with  $OR$  ( $95\%CI$ ) of 0.73 (0.60-0.89) for elevated triglyceride group, and  $OR$  ( $95\%CI$ ) of 0.60 (0.50-0.72) for the Apo A1/B ratio increase group (linear trend test  $P \leq 0.001$  except for Apo A1). However, no correlation was found between Lp(a) levels and lifestyle factors such as diet, smoking, and physical activity. **Conclusions** Lp(a) levels were associated with sex and abdominal obesity, but less with lifestyle behaviors.

**【 Key words 】** Lipoprotein (a); Non-arteriosclerotic cardiovascular disease population; Distribution; Influencing factor

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82192904, 82192901, 82192900); "Precision Medicine Research" Key Project, National Key Research and Development Program of China (2016YFC0900500); Kadoorie Charitable Foundation in Hong Kong of China

脂蛋白 (a) [Lp (a) ]是血浆中的一种大分子复合物,参与胆固醇转运、血液凝固、纤维蛋白溶解和组织修复等过程<sup>[1]</sup>,近年来,因其在动脉粥样硬化发生、钙化和血栓形成机制中发挥作用而备受关注。来自国外的多项观察性研究发现,随着 Lp (a) 水平升高,

冠心病和缺血性卒中等动脉硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的发病风险升高<sup>[2-3]</sup>, 遗传学研究也进一步证实了这一观点<sup>[4-5]</sup>。但 Lp (a) 水平在不同种族人群之间的分布存在较大差异<sup>[1, 6]</sup>, 因此不同国家和机构建议的 Lp (a) 水平风险切点也有所差异<sup>[7]</sup>。2023 年一项利用 22 家体检中心数据的研究描述了我国 411 634 名成年人的 Lp (a) 水平分布情况<sup>[8]</sup>。本研究利用中国慢性病前瞻性研究 (CKB) 项目的基线调查和生化检测数据, 描述非 ASCVD 人群的 Lp (a) 水平分布并分析其影响因素, 为确定适合中国人群的 Lp (a) 水平风险切点奠定基础。

#### 对象与方法

1. 研究对象: 本研究基于 CKB 项目, 该项目于 2004-2008 年在城市和农村各 5 个地区募集 512 891 名 30~79 岁成年人并完成基线调查, 详细介绍参见文献<sup>[9-10]</sup>。本研究纳入 CKB 项目中一项巢式病例对照研究中进行了血液生化指标检测的对照人群, 这项巢式病例对照研究为截至 2015 年 1 月 1 日发生出血性脑卒中的患者依据性别、出生年份和地区匹配了对照人群, 详细介绍参见文献<sup>[11]</sup>。本研究纳入标准: ①基线自报未诊断冠心病、脑卒中、短暂性脑缺血发作和癌症; ②重复调查时自报未使用他汀类药物。排除标准 ①在随访期 (截至 2018 年 12 月 31 日) 发生 ASCVD【包括冠状动脉心脏疾病, 国际疾病分类第十版 (ICD10): I20~I25; 脑血管疾病, ICD10: I60~I61、I63~I64; 动脉硬化性外周动脉疾病, ICD10: I70.0~I70.2、I70.8、I70.9、I71.3、I71.4、I71.6、I72.1~I72.4、I73.0、I73.1、I73.8~I74.5、I74.8、I74.9、I71.5】者; ②基线 BMI 数据缺失者。最终纳入 5 870 名研究对象。

2. 研究内容: 通过面对面询问获得研究对象的一般人口学信息 (年龄、性别、文化程度)、生活方式特征 (吸烟状况、饮酒状况、体力活动水平、新鲜水果摄入频率、是否每日摄入新鲜蔬菜、肉类摄入频率)、自报疾病史和家族史等基本信息。身高、体重和腰围等体格检查指标由经过培训的技术人员按照统一的操作流程现场测量。

基线调查采集的血样长期保存于液氮罐中。使用标准临床生化分析法对生物标志物进行检测, 通过 Lp (a) 参比实验室检定的多克隆抗体比浊法测定 Lp (a) 水平 (nmol/L)。部分个体生物标志物检测结果未通过质量控制, 按缺失值处理, 以该生化指标的均值填入【其中 Lp (a) 水平缺失率为 0.02%】; 对于低于检出限的数据, 以该生化指标最低值的 1/2 填入【其中 Lp (a) 水平低于检出限率为 4.01%】。参考《中国血脂管理指南 (2023 年)》对血脂生物标志物进行分组<sup>[12]</sup>, Lp (a) 水平  $\geq 75.0$  nmol/L 为高 Lp (a)<sup>[13]</sup>。

与本研究相关的其他变量包括年龄、性别、项目地区【以秦岭淮河线为界分为南北地区, 即 4 个北方地区 (青岛、哈尔滨、甘肃、河南) 和 6 个南方地区 (海口、苏州、柳州、四川、浙江、湖南)】、文化程度 (分为小学及以下、中学及以上)、吸烟状况 (是否当前吸烟)、饮酒状况 (是否每周饮酒)、体力活动水平 (根据性别和年龄 65 岁为界, 分别计算体力活动水平三分位数, 分为低、中、高 3 组)、BMI 分类 [按照体重 (kg) / 身高 (m)<sup>2</sup> 计算, 根据 BMI < 18.5、18.5~24.0、24.0~28.0 和  $\geq 28.0$  kg/m<sup>2</sup> 划分为低体重、正常、超重和肥胖<sup>[14]</sup>、中心性肥胖 (女性腰围  $\geq 85.0$  cm 及男性腰围  $\geq 90.0$  cm 定义为 中心性肥胖)、其他慢性病史 (根据自报疾病史和体格检查数据判断是否患有高血压病史、糖尿病病史)、心血管疾病家族史 (如果报告至少有一名一级亲属患有心血管疾病则被认为具有心血管疾病家族史) 以及 LDL-C 水平 (<2.6、2.6~3.4、3.4~4.1 和  $\geq 4.1$  mmol/L 分别定义为理想水平、合适水平、边缘升高和升高)、HDL-C 水平 (<1.0 mmol/L 和  $\geq 1.0$  mmol/L 分别定义为降低和参考水平)、TC 水平 (<5.2、5.2~6.2 和  $\geq 6.2$  mmol/L 分别定义为合适水平、边缘升高和升高)、TG 水平 (<1.7、1.7~2.3 和

≥2.3 mmol/L 分别定义为合适水平、边缘升高和升高)、载脂蛋白 A1 (Apo A1) 水平 (<120.0、120.0~160.0 和 ≥160.0 mg/dl 分别定义为降低、正常和升高)、载脂蛋白 B (Apo B) 水平 (<80.0、80.0~110.0 和 ≥110.0 mmol/L 分别定义为降低、正常和升高) 以及 Apo A1 与 Apo B 的比值 (Apo A1/B) (<1、1~2 和 ≥2 mmol/L 分别定义为降低、正常和升高) [12]。

3. 统计学分析：单因素分析中，对符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述，组间比较采用方差分析；对不符合正态分布的计量资料以  $M (Q_1, Q_3)$  描述，组间比较采用 Wilcoxon 或 Kruskal-Wallis 检验；计数资料以率或构成比 (%) 描述，组间比较采用  $\chi^2$  检验。使用多因素 logistic 回归模型，以 Lp (a) 水平 <75.0 nmol/L 为参照组，逐步调整性别、年龄、项目地区、是否当前吸烟、是否每周饮酒、体力活动水平、新鲜水果摄入频率、是否每日摄入新鲜蔬菜、肉类摄入频率、BMI 分类、是否中心性肥胖、是否有糖尿病病史、高血压病史以及心血管疾病家族史，分析 Lp (a) 水平的影响因素。将各血脂指标以原始尺度的连续型变量纳入多因素 logistic 回归模型，根据对血脂指标的偏回归系数 Wald 检验结果判断血脂指标与 Lp (a) 水平之间的线性趋势，并汇报 Wald  $\chi^2$  值和 P 值。本研究数据分析使用 R 4.2.1 软件，双侧检验，检验水准  $\alpha=0.05$ 。

### 结果

1. 一般情况：在纳入的 5 870 名研究对象中，男性占 50.3%，年龄 (55.7±11.2) 岁。研究对象中 60.4% 的研究对象非当前吸烟者，15.4% 的研究对象每周饮酒，59.0% 的研究对象 BMI 分类为正常，18.1% 的研究对象为中心性肥胖。Lp (a) 水平与性别、年龄组、项目地区、文化程度、当前吸烟、每周饮酒、新鲜水果摄入频率、肉类摄入频率、BMI 分类、中心性肥胖有关 (均  $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 中国非动脉硬化性心血管疾病人群脂蛋白 (a) 水平分布基本特征

变 量	Lp (a) 水平 (nmol/L)				统 计 值 <sup>a</sup>	P 值
	<8.8 (n=1 461)	8.8~ (n=1 467)	17.5 ~ (n=1 473)	≥43.5 (n=1 469)		
性别					8.26	0.041
男	755 (51.7)	767 (52.3)	736 (50.0)	697 (47.4)		
女	706 (48.3)	700 (47.7)	737 (50.0)	772 (52.6)		
年龄组 (岁， $\bar{x} \pm s$ )	54.3 ±11.3	55.4 ±11.1	56.7 ±11.2	56.3 ±11.2	13.27	<0.001
30~	394 (27.0)	329 (22.4)	289 (19.6)	284 (19.3)		
45~	572 (39.2)	596 (40.7)	579 (39.3)	592 (40.3)		
60~79	495 (33.8)	542 (36.9)	605 (41.1)	593 (40.4)		
项目地区					34.47	<0.001

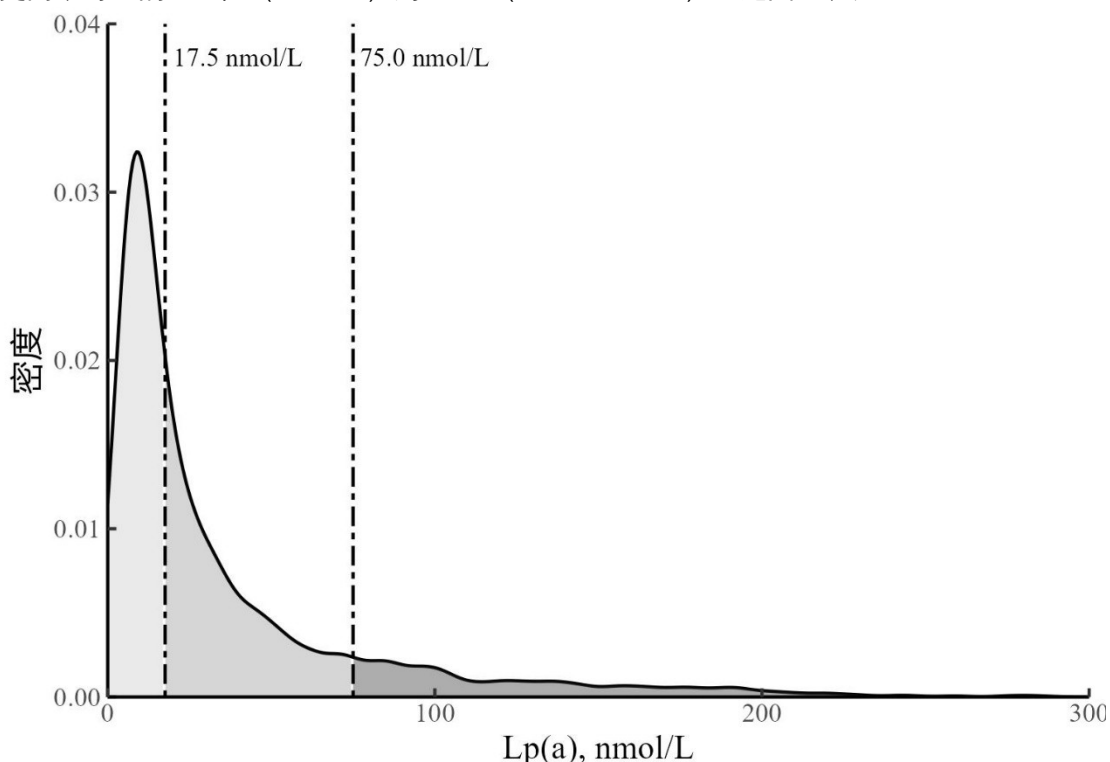
北方	538 (36.8)	594 (40.5)	668 (45.3)	678 (46.2)		
南方	923 (63.2)	873 (59.5)	805 (54.7)	791 (53.8)		
文化程度					8 .13	0. 043
小学及以下	922 (63.1)	945 (64.4)	986 (66.9)	990 (67.4)		
中学及以上	539 (36.9)	522 (35.6)	487 (33.1)	479 (32.6)		
当前吸烟					9 .41	0. 024
否	854 (58.5)	862 (58.8)	899 (61.0)	930 (63.3)		
是	607 (41.5)	605 (41.2)	574 (39.0)	539 (36.7)		
每周饮酒					3 2.21	< 0.001
否	1 172 (80. 2)	1 241 (84. 6)	1 272 (86. 4)	1 280 (87. 1)		
是	289 (19.8)	226 (15.4)	201 (13.6)	189 (12.9)		
体力活动水平 (MET-h/d, $\bar{x} \pm s$ )	20.5 $\pm 13.7$	20.6 $\pm 13.5$	20.0 $\pm 13.4$	20.9 $\pm 14.1$	1 .13	0. 336
低	490 (33.5)	493 (33.6)	511 (34.7)	488 (33.2)		
中	508 (34.8)	491 (33.5)	473 (32.1)	475 (32.3)		
高	463 (31.7)	483 (32.9)	489 (33.2)	506 (34.5)		
新鲜水果摄入频 率 (d/周)					1 1.04	0. 012
<4	1 170 (80. 1)	1 217 (83. 0)	1 198 (81. 3)	1 241 (84. 5)		
$\geq 4$	291 (19.9)	250 (17.0)	275 (18.7)	228 (15.5)		
每日摄入新鲜蔬 菜					3 .94	0. 268
否	107 (7.3)	106 (7.2)	122 (8.3)	131 (8.9)		
是	1 354 (92.	1 361 (92.	1 351 (91.	1 338 (91.		

肉类摄入频率 (d/周)	7)	8)	7)	1)	3	<
					0.35	0.001
<4	845 (57.8)	914 (62.3)	968 (65.7)	980 (66.7)		
≥4	616 (42.2)	553 (37.7)	505 (34.3)	489 (33.3)		
BMI 分类 (kg/ m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.2 $\pm 3.2$	22.8 $\pm 3.2$	22.8 $\pm 3.3$	22.6 $\pm 3.3$	7	<
低体重	86 (5.9)	94 (6.4)	100 (6.8)	122 (8.3)		
正常	824 (56.4)	874 (59.6)	894 (60.7)	874 (59.5)		
超重	428 (29.3)	405 (27.6)	377 (25.6)	383 (26.1)		
肥胖	123 (8.4)	94 (6.4)	102 (6.9)	90 (6.1)		
中心性肥胖					1	0.
					3.05	005
否	157 (79.2)	214 (82.8)	201 (81.5)	236 (84.1)		
是	304 (20.8)	253 (17.2)	272 (18.5)	233 (15.9)		
高血压病史					6	0.
					.34	096
否	921 (63.0)	957 (65.2)	899 (61.0)	908 (61.8)		
是	540 (37.0)	510 (34.8)	574 (39.0)	561 (38.2)		
糖尿病病史					5	0.
					.29	152
否	385 (94.8)	410 (96.1)	412 (95.9)	416 (96.4)		
是	76 (5.2)	57 (3.9)	61 (4.1)	53 (3.6)		
心血管疾病家族 史					0	0.
					.49	921
无	192 (81.6)	205 (82.1)	196 (81.2)	203 (81.9)		
有	269	262 (	277	266		

(18.4) 17.9) (18.8) (18.1)

注：<sup>a</sup>对符合正态分布的计量资料组间比较采用方差分析；计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验，两者统计量分别为 $F$ 值和 $\chi^2$ 值

2. Lp (a) 水平的分布特征：研究对象的 Lp (a) 水平  $M (Q_1, Q_3)$  为 17.5 (8.8, 43.5) nmol/L，呈正偏态分布，个体间 Lp (a) 水平差异较大，约有 13.9% 研究对象属于高 Lp (a)。女性 Lp (a) 水平【18.3 (9.0, 45.5) nmol/L】高于男性【16.9 (8.6, 40.7) nmol/L】。Lp (a) 水平随年龄升高有上升趋势（趋势检验  $P < 0.001$ ）。北方地区人群 Lp (a) 水平高于南方地区。以 Lp (a) 水平  $< 75.0$  nmol/L 作为参照组，调整性别、年龄、项目地区和文化程度，分析结果显示，女性高 Lp (a) 的风险更高，对应的 OR 值 (95%CI) 为 1.23 (1.05 ~ 1.43)。见图 1，表 2。



注：Lp (a)  $M$  为 17.5 nmol/L， $\geq 75.0$  nmol/L 为高 Lp (a)

图 1 中国非动脉硬化性心血管疾病人群脂蛋白 (a) [Lp (a)] 水平密度分布

表 2 中国非动脉硬化性心血管疾病人群脂蛋白 (a) 水平社会人口学因素分布

变量	Lp (a) 水平, nmol/ L $M (Q_1, Q_3)$	统计 量 <sup>a</sup>	P 值	高 Lp (a) <sup>b</sup> [n (%) ]	OR 值 (95%CI) <sup>c</sup>
性别		4.1 $2 \times 10^6$	0 .004		
男	16.9 (8.			378 (12.8)	1.00

女	6, 40.7) 18.3 (9. 0, 45.5)		438 (15.0)	1.23 ( 1.05 ~ 1.43)
年龄组 (岁)		36. 97		< 0.00 1
30~	14.6 (7. 5, 36.7)		166 (12.8)	1.00
45~	17.5 (8. 9, 43.8)		322 (13.8)	1.11 ( 0.91 ~ 1.37)
60~79	19.5 (9. 7, 46.0)		328 (14.7)	1.23 ( 1.00 ~ 1.53)
项目地区		4.5 $8 \times 10^6$		< 0.00 1
南方	16.0 (8. 4, 39.9)		449 (13.2)	1.00
北方	20.4 (9. 8, 47.2)		367 (14.8)	1.15 ( 0.99 ~ 1.34)
文化程度		4.0 $9 \times 10^6$		0 .002
以下 小学及	18.2 (9. 0, 44.4)		544 (14.2)	1.00
以上 中学及	16.0 (8. 4, 40.2)		272 (13.4)	1.01 ( 0.85 ~ 1.20)
合计	17.5 (8. 8, 43.5)		816 (13.9)	

注：<sup>a</sup>组间比较采用 Wilcoxon 或 Kruskal-Wallis 检验，分别汇报检验统计量  $W$  值和 Kruskal-Wallis  $\chi^2$  值；<sup>b</sup>Lp (a) 水平  $\geq 75.0$  nmol/L；<sup>c</sup>调整性别、年龄、项目地区和文化程度

3. 高 Lp (a) 的影响因素：调整相关因素后，新鲜水果摄入频率、每日摄入新鲜蔬菜和肉类摄入频率、是否当前吸烟、是否每周饮酒、体力活动水平以及是否有糖尿病病史、高血压病史以及心血管疾病家族史与高 Lp (a) 风险无关。高 Lp (a) 风险未表现出与 BMI 分类定义的肥胖/超重存在关联，但中心性肥胖者的高 Lp (a) 风险显著降低

(OR=0.68, 95%CI: 0.52 ~ 0.89)。见表3。

表3 中国非动脉硬化性心血管疾病人群高脂蛋白 (a) 风险影响因素的多因素 logistic 回归分析

变量	高 Lp (a) <sup>a</sup> [n (%) ]	OR 值 (95%CI) <sup>b</sup>
当前吸烟		
否	517 (14.6)	1.00
是	299 (12.9)	1.00 ( 0.79 ~ 1.26)
每周饮酒		
否	704 (14.2)	1.00
是	112 (12.4)	0.97 ( 0.77 ~ 1.23)
体力活动水平		
低	283 (14.3)	1.00
中	272 (14.0)	0.97 ( 0.81 ~ 1.16)
高	261 (13.4)	0.90 ( 0.75 ~ 1.09)
新鲜水果摄入频率 (d/周)		
<4	680 (14.1)	1.00
≥4	136 (13.0)	0.93 ( 0.75 ~ 1.14)
每日摄入新鲜蔬菜		
否	82 (17.6)	1.00
是	734 (13.6)	0.78 ( 0.61 ~ 1.02)
肉类摄入频率 (d/周)		
<4	529 (14.3)	1.00
≥4	287 (13.3)	1.03 ( 0.87 ~ 1.22)
BMI 分类		
低体重	69 (17.2)	1.25 (0.94 ~ 1.64)
正常	479 (13.8)	1.00
超重	217 (13.6)	1.08 (0.89 ~ 1.31)
肥胖	51 (12.5)	1.15 (0.78 ~ 1.68)
中心性肥胖		
否	693 (14.4)	1.00
是	123 (11.6)	0.68 ( 0.52 ~

		0.89)
高血压病史		
否	497 (13.5)	1.00
是	319 (14.6)	1.10 ( 0.94 ~ 1.29)
糖尿病病史		
否	784 (13.9)	1.00
是	32 (13.0)	0.90 ( 0.61 ~ 1.31)
心血管疾病家族史		
无	676 (14.1)	1.00
有	140 (13.0)	0.90 ( 0.74 ~ 1.10)

注：<sup>a</sup>Lp (a) 水平 $\geq 75.0$  nmol/L；<sup>b</sup>调整性别、年龄、项目地区、是否当前吸烟、是否每周饮酒、体力活动水平、新鲜水果摄入频率、是否每日摄入新鲜蔬菜、肉类摄入频率 BMI 分类、是否中心性肥胖、是否有糖尿病病史、高血压病史以及心血管疾病家族史

4. Lp (a) 水平与血脂指标的相关性：多因素 logistic 分析结果显示，随 TC 水平升高，高 Lp (a) 风险增加，其边缘升高和升高组的 OR 值 (95%CI) 分别为 1.74 (1.44 ~ 2.10) 和 2.40 (1.76 ~ 3.24)；LDL-C 水平与高 Lp (a) 风险呈正相关，其边缘升高和升高组的 OR 值 (95%CI) 分别为 3.30 (2.42 ~ 4.45) 和 2.68 (1.36 ~ 4.93)；HDL-C 水平降低组的高 Lp (a) 风险降低，OR 值 (95%CI) 为 0.76 (0.61 ~ 0.94)，上述关联均存在线性趋势 (线性趋势检验  $P < 0.001$ )。而 TG 水平升高与高 Lp (a) 风险呈负相关，TG 升高组的 OR 值 (95%CI) 为 0.73 (0.60 ~ 0.89)，线性趋势检验  $P = 0.001$ 。作为其他脂蛋白的重要组成成分，Apo A1 和 Apo B 水平均与高 Lp (a) 风险呈正相关，Apo A1 升高组的 OR 值 (95%CI) 为 1.29 (1.03 ~ 1.61)，但与 Lp (a) 的相关性无线性趋势；而 Apo B 降低和升高组的 OR 值 (95%CI) 分别为 0.63 (0.54 ~ 0.75) 和 1.65 (1.27 ~ 2.13)，线性趋势检验  $P < 0.001$ 。Apo A1/B 升高与高 Lp (a) 风险呈负相关，OR 值 (95%CI) 为 0.60 (0.50 ~ 0.72)，线性趋势检验  $P < 0.001$ 。见表 4。

表 4 中国非动脉硬化性心血管疾病人群高脂蛋白 (a) 风险与其他血脂指标关联的多因素 logistic 回归分析

血脂指标	高 Lp (a) <sup>a</sup> [n (%) ]	OR 值 (95%CI) <sup>b</sup>	Wald $\chi^2$ 值 <sup>c</sup>	线性趋势检验 P 值
TC			92.98	<0.001
合适水平	566 (12.3)	1.00		
边缘升高	186 (18.7)	1.74 ( 1.44 ~ 2.10)		
升高	64 (23.8)	2.40 ( 1.76 ~ 3.24)		
LDL-C			133.7	<0.001

理想水平	496 (11.7)	1.00		
合适水平	238 (18.1)	1.81 (2.16)	( 1.52 ~	
边缘升高	69 (7.8)	3.30 (4.45)	( 2.42 ~	
升高	13 (3.6)	2.68 (4.93)	( 1.36 ~	
HDL-C				13.03 <0.001
参考水平	705 (14.5)	1.00		
降低	111 (11.0)	0.76 (0.94)	( 0.61 ~	
TG				10.43 0.001
合适水平	513 (15.1)	1.00		
边缘升高	138 (13.5)	0.87 (1.07)	( 0.70 ~	
升高	165 (11.3)	0.73 (0.89)	( 0.60 ~	
Apo A1				2.52 0.113
降低	180 (13.0)	0.98 (1.18)	( 0.81 ~	
正常	511 (13.6)	1.00		
升高	125 (16.9)	1.29 (1.61)	( 1.03 ~	
Apo B				86.03 <0.001
降低	333 (11.3)	0.63 (0.74)	( 0.54 ~	
正常	387 (15.6)	1.00		
升高	96 (2.2)	1.65 (2.13)	( 1.27 ~	
Apo A1/B				45.37 <0.001
降低	22 (8.3)	1.37 (2.17)	( 0.83 ~	
正常	618 (15.2)	1.00		
升高	176 (10.4)	0.60 (0.72)	( 0.50 ~	

注：<sup>a</sup>Lp (a) 水平 $\geq 75.0$  nmol/L；<sup>b</sup>以Lp (a) 水平 $< 75.0$  nmol/L为参照组，调整

性别、年龄、项目地区、是否当前吸烟、是否每周饮酒、体力活动水平、新鲜水果摄入水平、每日摄入新鲜蔬菜、肉类摄入频率、BMI分类、是否中心性肥胖、是否有糖尿病病史、高血压病史以及心血管疾病家族史；<sup>c</sup>分别将各血脂指标以原始连续型变量纳入多因素 logistic 回归模型，调整变量同前，汇报血脂指标的  $\beta$  是否为 0 的假设检验的  $Wald\chi^2$  值和  $P$  值；Apo A1：载脂蛋白 A1；Apo B：载脂蛋白 B；Apo A1/B：Apo A1 与 Apo B 的比值

#### 讨论

本研究结果显示，CKB 项目检测人群的 Lp (a) 水平接近或低于已有研究结果<sup>[3,5,8,15-19]</sup>。不同检测方法和缺乏对校准品的统一标准可能导致不同研究汇报的 Lp (a) 水平有所差异<sup>[20]</sup>；本研究通过 Lp (a) 参比实验室检定的多克隆抗体比浊法测定 Lp (a)，并汇报摩尔浓度 (nmol/L)，能在很大程度上减小由于 apo (a) 亚型大小带来的质量浓度异质性<sup>[7]</sup>。值得注意的是，本研究的血液样本来自于 CKB 项目长期保存的生物样本库，有报道冷冻储存样本 Lp (a) 检测浓度略低于新鲜血液样本<sup>[20]</sup>。

有研究提示，年龄、性别和激素水平可能在一定程度上影响 Lp (a) 水平<sup>[6]</sup>。本研究发现女性、60~79 岁组和北方地区人群的 Lp (a) 水平较高，与近期发表的来自中国健康体检中心的研究结果一致<sup>[8]</sup>。既往研究也提示女性 Lp (a) 水平高于男性<sup>[19, 21]</sup>。在年龄方面，来自既往研究结果也表明，随着年龄的升高，Lp (a) 水平有上升趋势，可能是因为老年人的衰弱状况和炎症水平升高以及女性在绝经后雌激素保护作用的降低<sup>[19, 22]</sup>。此外，我国 Lp (a) 水平的南北差异在进一步调整行为生活方式和其他脂质指标后差异仍然显著，提示可能与 *LPA* 基因的地区分布差异有关，但目前缺乏中国人群 *LPA* 基因分布的系统性描述，未来应对国内不同地区和民族人群的 Lp (a) 水平分布进行更细致的描述。但值得提出的是，上述各因素之间 Lp (a) 水平的  $M$  差异较小，在疾病防控和临床实践中的意义有待进一步评价和验证。

本研究未观察到吸烟、膳食和体力活动水平等行为因素与 Lp (a) 水平之间的关系，这与既往多数研究的发现一致<sup>[19, 23-25]</sup>。关于饮酒与 Lp (a) 水平的关联目前还有所争议，Gaw 等<sup>[23]</sup>、Jenner 等<sup>[25]</sup>等的研究结果显示，Lp (a) 水平与饮酒无统计学关联，与本研究结果一致。Catena 等<sup>[26]</sup>、Fontana 等<sup>[27]</sup>的研究结果显示，Lp (a) 水平与酒精摄入量呈剂量依赖性负相关。既往研究也未发现高血压、糖尿病病史与 Lp (a) 水平的关联<sup>[22]</sup>，而社区动脉硬化风险研究发现冠心病家族史与 Lp (a) 水平有关<sup>[28]</sup>。

本研究未发现基于 BMI 分类的超重/肥胖与高 Lp (a) 存在统计学关联，但中心性肥胖与 Lp (a) 水平负相关，可能与中心性肥胖者样本量较小有关，一些研究支持 Lp (a) 水平与 BMI 无关的结果<sup>[24-25]</sup>，也有研究显示中心性肥胖者的 Lp (a) 水平较低<sup>[22]</sup>。在 Lp (a) 与血脂指标的分析中发现 TC、LDL-C、HDL-C、Apo A1 和 Apo B 与 Lp (a) 水平呈正相关<sup>[19, 22]</sup>，TG 和 Apo A1/B 与 Lp (a) 水平呈负相关。全基因组关联研究和孟德尔随机化研究揭示，Lp (a) 合成和 TG 代谢有因果关系<sup>[29]</sup>。Apo A1 主要反映 HDL-C 水平<sup>[12]</sup>，大约 90% 的 Apo B 分布在 LDL-C 中，与本研究结果一致；Apo A1/B 降低是动脉粥样硬化的参考指标，本研究发现 Apo A1/B 升高与高 Lp (a) 呈负相关，但未发现 Apo A1/B 降低与高 Lp (a) 之间存在统计学关联，可能原因是 Apo A1/B 降低组人数过少而降低了检验功效。虽然 Lp (a) 与其他血脂指标在合成与代谢上有密切联系，但 Lp (a) 介导发生 ASCVD 事件的作用独立于其他代谢物<sup>[13, 30]</sup>。

Lp (a) 是近十年来新兴的 ASCVD 风险标志物。现有研究表明，Lp (a) 水平在不同种族人群之间的分布存在较大差异<sup>[1, 6]</sup>，因此有必要针对不同人群确定风险切点，相关药物研发也需要基于不同种族和项目地区人群开展。本研究基于 CKB 项目，提供了我国非 ASCVD 人群的 Lp (a) 水平基础数据，描述其年龄、性别和项目地区分布并探究其影响

因素，为明确中国人群 Lp (a) 分布奠定了基础。

本研究存在局限性。首先，为了减小基线或随访期间患有 ASCVD 的影响，排除了上述研究对象，仅能代表非 ASCVD 人群的 Lp (a) 水平；其次，血液样本在检测前经历了较长时间的冷冻储存，可能与新鲜血液检测的 Lp (a) 水平存在一定差异，两者不能直接比较；最后，缺乏研究对象 *LPA* 基因分型信息，无法更全面和深入地分析我国非 ASCVD 人群 Lp (a) 水平分布的遗传影响因素。

综上所述，在非 ASCVD 人群中，Lp (a) 水平存在地区差异，与人口学特征有关，但受吸烟、体力活动水平等行为生活方式因素影响较小，提示 Lp (a) 水平的人群分布差异可能主要受遗传因素决定，有必要开展中国人群 Lp (a) 水平的遗传学研究来更全面地分析其分布和影响因素。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**志谢** 感谢所有参加中国慢性病前瞻性研究项目的队列成员和各项目地区的现场调查队调查员；感谢项目管理委员会、国家项目办公室、牛津协作中心和 10 个项目地区办公室的工作人员

**作者贡献声明** 柯雅蕾：数据整理、统计分析、结果解释、论文撰写；潘焯：统计分析；吕筠、孙点剑一、余灿清：分析方案确定、结果解释、经费支持、论文修改；裴培、陈怡平、杨玲、杜怀东：实施研究、采集数据、论文修改；Robert Clarke：结果解释、研究设计、论文修改；陈君石、陈铮鸣、李立明：项目设计、研究方案制定、论文修改；章晓、陈婷、李润琴：研究方案制定、论文修改、经费支持；齐丽彤：结果解释、论文修改

参考文献已改

[1] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a)[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1339-1359. DOI: 10.1194/jlr.R067314.

[2] The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302(4): 412-423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063.

[3] Patel AP, Wang MX, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 465-474. DOI: 10.1161/atvbaha.120.315291.

[4] Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated lipoprotein(a) and risk of ischemic stroke[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 54-66. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.524.

[5] Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of *LPA* variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(7): 619-627. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470.

[6] Enkhmaa B, Anuurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(7): 1111-1125. DOI: 10.1194/jlr.R051904.

[7] Ruscica M, Sirtori CR, Corsini A, et al. Lipoprotein(a): knowns, unknowns and uncertainties[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105812. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105812.

[8] Lin LJ, Deng KQ, Chen Z, et al. Lipoprotein(a) distribution and its association with carotid arteriopathy in the Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 372: 1-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.007.

[9] Chen ZM, Chen JS, Collins R, et al. China Kadoorie biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652-1666. DOI: 10.1093/ije/dyr120.

[10] 李立明, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 研究方法和调查对象的基线特征 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

Li LM, Lv J, Guo Y, et al. The China Kadoorie Biobank: related methodology and baseline characteristics of the participants[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 249-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.001.

[11] Sun LL, Clarke R, Bennett D, et al. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 569-574. DOI: 10.1038/s41591-019-0366-x.

[12] Li JJ, Zhao SP, Zhao D, et al. 2023 Chinese guideline for lipid management[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1190934. DOI: 10.3389/fphar.2023.1190934.

[13] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.

[14] 王醴湘, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10个项目地区成年人超重/肥胖现状分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(11): 1190-1194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.002.

Wang LX, Lyu J, Guo Y, et al. Regional specific differences in prevalence of overweight/obesity in China: findings from China Kadoorie Biobank study in 10 areas in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2015, 36(11): 1190-1194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.002.

[15] 菅广敏, 贾玫. 血清脂蛋白(a)水平及 *LPA* 基因 SNPrs3798220 与冠心病的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(3): 285-289, 293. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2014.03.021.

Jian GM, Jia M. Correlations of serum lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) gene SNP rs3798220 T/C polymorphism with coronary heart disease [J]. *Labeled Immunoassays Clin Med*, 2014, 21(3): 285-289, 293. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2014.03.021.

[16] Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, et al. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups[J]. *Hum Genet*, 1991, 86(6): 607-614. DOI: 10.1007/BF00201550.

[17] Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(24): 2982-2994. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.019.

[18] Helmhold M, Bigge J, Muche R, et al. Contribution of the apo[a] phenotype to plasma Lp[a] concentrations shows considerable ethnic

variation[J]. *J Lipid Res*, 1991, 32(12): 1919-1928. DOI: 10.1016/S0022-2275(20)41895-4.

[19] Nago N, Kayaba K, Hiraoka J, et al. Lipoprotein(a) levels in the Japanese population: influence of age and sex, and relation to atherosclerotic risk factors: the Jichi medical school cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 141(9): 815-821. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117516.

[20] Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 154-166. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa247.

[21] Akanji AO, Al-Isa AN, Thalib L. Determinants of blood levels of some thrombogenic biomarkers in healthy Arab adolescent subjects[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(10): 1681-1690. DOI: 10.1515/CCLM.2011.645.

[22] Slunga L, Asplund K, Johnson O, et al. Lipoprotein (a) in a randomly selected 25-64 year old population: the northern Sweden Monica study[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(7): 617-624. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90034-X.

[23] Gaw A, Docherty G, Ann Brown E, et al. Predictors of plasma lipoprotein(a) concentration in the west of Scotland coronary prevention study cohort[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 143(2): 445-450. DOI: 10.1016/S0021-9150(98)00305-0.

[24] Bovet P, Rickenbach M, Wietlisbach V, et al. Comparison of serum lipoprotein(a) distribution and its correlates among black and white populations[J]. *Int J Epidemiol*, 1994, 23(1): 20-27. DOI: 10.1093/ije/23.1.20.

[25] Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham offspring study[J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1135-1141. DOI: 10.1161/01.cir.87.4.1135.

[26] Catena C, Novello M, Dotto L, et al. Serum lipoprotein(a) concentrations and alcohol consumption in hypertension: possible relevance for cardiovascular damage[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(2): 281-288. DOI: 10.1097/00004872-200302000-00018.

[27] Fontana P, Mooser V, Bovet P, et al. Dose-dependent inverse relationship between alcohol consumption and serum Lp(a) levels in black African males[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(4): 1075-1082. DOI: 10.1161/01.atv.19.4.1075.

[28] Mehta A, Virani SS, Ayers CR, et al. Lipoprotein(a) and family history predict cardiovascular disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(7): 781-793. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.040.

[29] Kettunen J, Demirkan A, Würtz P, et al. Genome-wide study for circulating metabolites identifies 62 loci and reveals novel systemic effects of LPA[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 11122. DOI: 10.1038/ncomms11122.

[30] Xu J, Hao XW, Zhan R, et al. Effect of lipoprotein(a) on stroke recurrence attenuates at low LDL-C (Low-Density Lipoprotein) and inflammation levels[J]. *Stroke*, 2022, 53(8): 2504-2511. DOI: 10.1161/strokeaha.121.034924.