

血浆致动脉粥样硬化指数和高敏C反应蛋白在心血管疾病中的作用

李耀, 范婷婷*

安徽医科大学第二附属医院心血管内科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年2月1日; 录用日期: 2026年2月25日; 发布日期: 2026年3月4日

摘要

背景: 高敏C反应蛋白(hs-CRP)、血浆致动脉粥样硬化指数(AIP)在心血管疾病(CVD)的发生发展中起重要作用, 但两者在CVD发生中的关系尚不明确。本文探讨了hs-CRP联合AIP与CVD发生的关系及hs-CRP和AIP之间的关系。方法: 本研究为前瞻性队列研究, 样本来自2011~2012年中国健康与退休纵向研究的9845个样本, 根据hs-CRP的临床切点(<1 mg/L, 1~3 mg/L, >3 mg/L)将参与者分为低、中、高炎症风险组; 根据AIP的四分位数(Q1~Q4)将参与者分为4组, 各组例数分别为2218、1925、2284、3418例, 通过Cox比例风险模型、Kaplan-Meier分析计算hs-CRP、AIP与CVD、心脏病和中风风险之间的关联。使用交互分析和中介分析评估AIP与hs-CRP的关系。结果: Cox比例风险回归模型显示, hs-CRP和AIP均与CVD、心脏病(HD)和中风发病风险增加独立相关。与高hs-CRP风险组(>3 mg/L)相比, 低hs-CRP风险组(<1 mg/L)参与者发生CVD (HR: 0.70, 95% CI: 0.63~0.77)、HD (HR: 0.75, 95% CI: 0.66~0.84)和中风(HR: 0.59, 95% CI: 0.49~0.72)的风险显著降低; 低AIP (Q1)个体相对高AIP (Q4)个体, CVD风险降低(HR: 0.74, 95% CI: 0.67~0.83)、HD (HR: 0.75, 95% CI: 0.67~0.85)和中风(HR: 0.67, 95% CI: 0.56~0.81)风险降低。联合分层分析中, 高hs-CRP风险组且高AIP组CVD风险显著增高(HR: 1.77, 95% CI: 1.54~2.05)。交互分析表明hs-CRP和AIP之间无交互作用; 中介分析显示无显著中介效应。结论: hs-CRP和AIP均与CVD、HD和中风发病独立相关, 高值会增加发病风险, 且二者在预测CVD风险方面呈平行关系, 各自独立发挥作用。AIP结合hs-CRP可更准确地评估动脉粥样硬化程度, 识别高危CVD人群。

关键词

血浆致动脉粥样硬化指数, 高敏C反应蛋白, 心血管疾病, 中风, 队列研究, 前瞻性研究, 影响因素分析

The Role of AIP and hs-CRP in Cardiovascular Disease

Yao Li, Tingting Fan*

*通讯作者。

文章引用: 李耀, 范婷婷. 血浆致动脉粥样硬化指数和高敏C反应蛋白在心血管疾病中的作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 743-753. DOI: 10.12677/acm.2026.163843

Abstract

Background: High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and plasma atherogenic index (AIP) play an important role in the occurrence and progression of cardiovascular disease (CVD), but the relationship between the two in the occurrence of CVD remains unclear. This paper discusses the relationship between hs-CRP combined with AIP and CVD and the relationship between hs-CRP and AIP. **Methods:** The sample consisted of 9,845 participants from the 2011~2012 China Health and Retirement Longitudinal Study. Based on clinical cut-off points for hs-CRP (<1 mg/L, 1~3 mg/L, >3 mg/L), participants were categorized into low-, medium-, and high-inflammatory risk groups. According to quartiles of AIP (Q1~Q4), participants were divided into four groups, with group sizes of 2218, 1925, 2284, and 3418, respectively. Cox proportional hazards models and Kaplan-Meier analysis were used to evaluate the associations of hs-CRP and AIP with the risk of CVD, heart disease, and stroke. Interaction and mediation analyses were conducted to assess the relationship between AIP and hs-CRP. **Results:** Results from the Cox proportional hazards regression models showed that both hs-CRP and AIP were independently associated with an increased risk of CVD, heart disease (HD), and stroke. Compared with the high hs-CRP risk group (>3 mg/L), participants in the low hs-CRP risk group (<1 mg/L) had a significantly lower risk of CVD (HR: 0.70, 95% CI: 0.63~0.77), HD (HR: 0.75, 95% CI: 0.66~0.84), and stroke (HR: 0.59, 95% CI: 0.49~0.72). Similarly, individuals with low AIP had a reduced risk of CVD (HR: 0.74, 95% CI: 0.67~0.83), HD (HR: 0.75, 95% CI: 0.67~0.85), and stroke (HR: 0.67, 95% CI: 0.56~0.81) compared to those with high AIP. In the combined stratified analysis, the group with both high hs-CRP and high AIP showed a significantly increased risk of CVD (HR: 1.77, 95% CI: 1.54~2.05). Interaction analysis indicated no interaction between hs-CRP and AIP, and mediation analysis revealed no significant mediating effect. **Conclusion:** Both hs-CRP and AIP are independently associated with the incidence of CVD, HD, and stroke, with higher levels increasing the risk. They appear to operate in parallel when predicting CVD risk, each acting independently. Combining AIP with hs-CRP can more accurately assess the degree of atherosclerosis and help identify high-risk CVD populations.

Keywords

Atherogenic Index of Plasma, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Cardiovascular Diseases, Stroke, Cohort Study, Prospective Study, Analysis of Influencing Factors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在全球健康格局中, 心脑血管疾病稳居威胁人类生命健康的疾病榜首。从 1990 年的 2.71 亿增加到 2019 年的 5.32 亿, 并且发病人数依旧处于上升态势, 给全球公共卫生体系带来了前所未有的挑战[1]。在我国, 心血管病人数已攀升至 3.3 亿, 患病率不仅持续上升, 发病年龄也呈现出愈发年轻化的趋势[2]。

高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是一种由肝脏合成的急性期蛋白, 当人体受到感染、炎症或组织损伤时, 其血浆水平会急剧上升[3]。hs-CRP 不仅是炎症的标志物, 还直接参与炎症和

动脉粥样硬化等心血管疾病的过程, 被认为是心血管疾病的一个强有力的预示因子和危险因子[4]-[6]。

血浆动脉粥样硬化指数(Atherogenic index of plasma, AIP)是一种新型生物标志物, 反映了血液中促动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化脂蛋白的平衡[7]。已被证明是反映脂质代谢异常和预测心血管结局风险的重要指标[2] [3]。

hs-CRP 可以通过多种途径促进动脉粥样硬化的形成和进展。它能够激活补体系统, 导致血管内皮细胞损伤, 进而促进脂质沉积和炎症细胞的募集[8], 加速动脉粥样硬化斑块的形成。鉴于 hs-CRP、AIP 和 CVD 之间复杂且潜在的关系, 需要进一步研究以阐明它们的综合效应。利用来自 CHARLS 的数据, 本研究旨在分析 hs-CRP 和 AIP 与 CVD 发病率之间的关系, 并探讨这些因素之间的潜在相互作用。这项研究可能会为 hs-CRP 和 AIP 如何共同影响 CVD 风险提供新的见解, 为更细致的 CVD 风险评估和预防方法提供信息。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究使用了北京大学国家发展研究院的中国健康与养老追踪调查数据库(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)。此数据库源自一项针对中国 45 岁及以上中老年人的大型追踪调查项目, 旨在收集高质量微观数据, 以分析老龄化问题及相关政策效果[9]。

在这项研究中, 我们将基线队列定义为完成第一波(2011~2012)的参与者, 这些参与者随后在接下来的调查(2013~2014、2015~2016、2017~2018 和 2020)中被跟踪。每个参与者的随访时间计算为从基线访谈日期到他们最后一次完成随访访谈的日期。

在 2011 年进行的基线调查中, 有 17,708 人参与。我们应用了以下排除标准: 缺乏 hs-CRP 和计算 AIP 所需的血液测量的参与者被排除在外; 此外, 排除了那些在基线时诊断为 CVD 的人。应用这些标准后, 最终分析包含 9845 名参与者。图 1 说明了参与者纳入和排除的流程图。

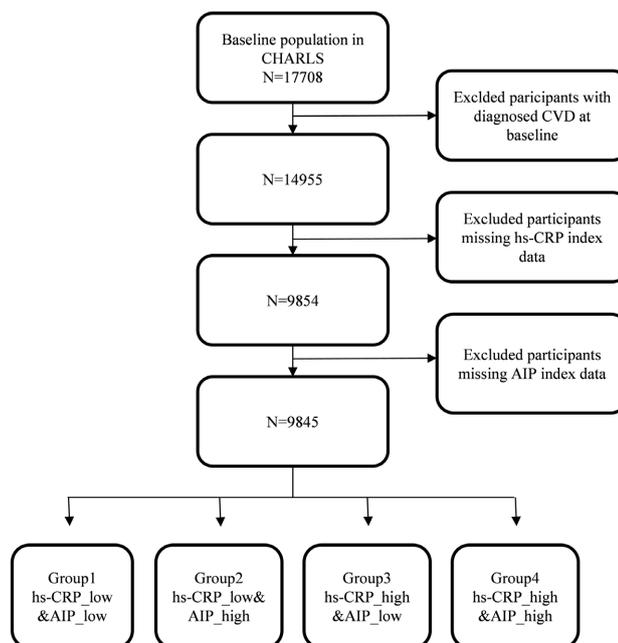


Figure 1. Flow chart. hs-CRP_low: hs-CRP < 1 mg/L; hs-CRP_high: >3 mg/L; AIP_low: Q1; AIP_high: Q4

图 1. 流程图。hs-CRP_low: hs-CRP < 1 mg/L; hs-CRP_high: > 3 mg/L; AIP_low: Q1; AIP_high: Q4

CHARLS 研究已获北京大学伦理审查委员会批准(IRB00001052-11015), 所有参与者签署了知情同意书。研究遵循赫尔辛基宣言和 STROBE 指南。

2.2. hs-CRP 和 AIP 指标获取

专家医务人员按照既定方案从空腹患者身上获取静脉血样, 并在中心实验室进行分析。使用酶比色法测量血清 CRP、甘油三酯(triglyceride, TG)与高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。AIP 根据公式 $AIP = \log\left(\frac{TG}{HDL-C}\right)$, 单位为: mmol/来计算[10]。

其中 TG 和 HDL-C 原始数据单位为(mg/dL), 已按标准系数(TG ÷ 88.6, HDL-C ÷ 38.67)进行转换。

2.3. CVD 事件评估

本研究的主要结局包括心脏病(Heart disease, HD)和中风(Stroke), 统称为心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)事件的发生。通过标准化问题来评估 HD 的诊断: 是否有医生曾经告诉过您有以下这些慢性病: 心脏病(如心肌梗塞、冠心病、心绞痛、充血性心力衰竭和其他心脏疾病)? 中风通过问题: 是否有医生曾经告诉过您有以下这些慢性病: 中风? 来诊断。在随访期间, 如果参与者报告患有心脏病或中风, 则定义新 CVD 事件的发生, 事件发生时间记录为上次访谈与访谈报告新 CVD 事件之间的时间段。对于次要结局, 分别分析 HD 和 Stroke。

2.4. 协变量

本研究中的协变量包括年龄、性别、BMI、婚姻状况、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒、教育水平和收入。婚姻状况分为二类: 已婚和未婚。吸烟状况是通过询问参与者“您吸过烟吗? (包括香烟、旱烟、用烟管吸烟或咀嚼烟草)”来确定的。参与者被归类为吸烟者和不吸烟者。饮酒状况基于“你以前喝过含酒精的饮料吗?”问题, 将他们分为饮酒者或不饮酒者。教育分为四个级别: 小学以下、小学、中学、中学以上。高血压、糖尿病和血脂异常通过自我报告的病史来确定。

2.5. 统计分析

在本研究中, 我们采用了描述性统计方法来总结研究参与者的基线特征。针对不符合正态分布的连续变量, 结果以平均值和四分位数的形式呈现; 而对于分类变量, 则采用频率和百分比来进行描述。本研究依据临床共识和样本分布特征对核心变量进行分组, 以增强结果的稳健性和临床适用性。具体为: hs-CRP 依据其临床心血管风险分层切点划分为三组: 低风险组(<1 mg/L)、中风险组(1~3 mg/L)和高风险组(>3 mg/L)。AIP 则依据其在研究人群中的四分位数(Q1, Q2, Q3, Q4)进行分组。在此分类基础上, 参与者被进一步细分为联合风险组, 以便于深入分析其基线特征。在评估这些组别之间基线特征的差异时, 我们对分类变量采用了卡方检验, 而对连续变量则使用了方差分析。

为了评估 CVD、HD 和 Stroke 的发生率, 我们运用 Kaplan-Meier 生存分析法, 对 4 个 hs-CRP 和 AIP 联合组的 CVD、HD 和 Stroke 累积发生率进行估算。利用 Kaplan-Meier 法生成累积风险曲线, 并通过 Log-rank 检验评估各组间的差异。

为了评估 CVD、HD 和 Stroke 的发生率, 我们运用 Kaplan-Meier 生存分析法, 对 4 个 hs-CRP 和 AIP 联合组的 CVD、HD 和 Stroke 累积发生率进行估算。利用 Kaplan-Meier 法生成累积风险曲线, 并通过 Log-rank 检验评估各组间的差异。

在确认 hs-CRP 和 AIP 与 CVD、HD 和 Stroke 风险的关联后, 我们进一步研究了二者间的潜在交互作用。在 Cox 模型中引入交互项(hs-CRP × AIP)评估乘法交互作用, 并计算交互作用引起的相对超额风险

(RERI)和协同指数(SI)。RERI 衡量疾病风险超出两因素单独作用之和的部分, 正值表示正交互作用, 零表示无交互作用, 负值表示负交互作用, 95%置信区间包含 0 则无法确定交互作用。SI 反映两因素联合作用的协同程度, 大于 1 表示协同作用, 小于 1 表示拮抗作用, 95%置信区间包含 1 则无法确定协同或拮抗作用。

我们进行了中介效应分析, 这是一种揭示自变量通过中介变量影响因变量的方法。本研究关注 hs-CRP 和 AIP 在心血管疾病(CVD)结局中的中介作用。模型 1 中以 hs-CRP 为中介变量, 模型 2 中以 AIP 为中介变量, 并采用 Bootstrap 方法检验中介效应。

为了进一步验证 hs-CRP 和 AIP 之间对 CVD 风险的交互作用的稳健性, 我们对不同性别、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况、教育水平以及患有糖尿病、高血压、血脂异常疾病的个体进行了亚组分析。

我们通过敏感性分析来评估模型的稳健性和可靠性。首先, 调整协变量构建不同模型: 模型 A 排除高血压、糖尿病等, 模型 B 纳入所有协变量。其次, 为评估分组方法的稳健性, 我们分别采用 hs-CRP 临床切点和四分位数分组、以及 AIP 三分位数分组对主要分析进行重复。最后, 为处理缺失数据, 使用多重插补法并重新分析。

所有统计分析均使用 R 软件(4.3.3 版)进行, 使用了“dplyr”、“survminer”、“survival”、“interactionR”、“forestploter”、“ggplot”、“dlookr”、“mice”等软件包。

3. 结果

3.1. 人群特征

基线人群排除后, 最终纳入 9845 名参与者, 平均年龄 58 岁, 男性 5183 名(52.6%)。根据 hs-CRP < 临床切点和 AIP 四分位数分组, 组间在年龄、性别、BMI、婚姻状况、高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒、教育水平、收入和 CVD 结局上存在差异($P < 0.05$) (表 1)。

在依据 hs-CRP 临床切点(<1, 1~3, >3 mg/L)和 AIP 四分位数(Q1~Q4)分组后, 我们观察到, 处于高 hs-CRP 风险(>3 mg/L)且高 AIP (Q4)联合组的参与者呈现出最高的 CVD、HD 和 Stroke 发病率。此外, 这一组的参与者往往拥有较高的体重指数(BMI), 并伴有高血压、糖尿病、血脂异常等健康状况。他们通常还具备较高的教育水平和收入。

Table 1. Comparison between groups according to hs-CRPCR and AIP
表 1. 根据 hs-CRPCR 和 AIP 分组间比较

	ALL N = 9845	Gorup 1 N = 2218	Gorup 2 N = 1925	Gorup 3 N = 2284	Gorup 4 N = 3418	P 值
年龄($M(P_{25}, P_{75})$, 岁)	58.0 [51.0; 65.0]	57.0 [49.0; 64.0]	56.0 [49.0; 62.0]	59.0 [53.0; 67.0]	58.0 [51.0; 65.0]	<0.001
性别(n, (%))						<0.001
女性	5183 (52.6%)	1206 (54.4%)	1055 (54.8%)	1069 (46.8%)	1853 (54.2%)	
男性	4662 (47.4%)	1012 (45.6%)	870 (45.2%)	1215 (53.2%)	1565 (45.8%)	
BMI ($M(P_{25}, P_{75})$, kg/m ²)	23.0 [20.8; 25.6]	21.8 [19.9; 23.6]	23.2 [21.0; 25.6]	22.1 [20.0; 24.5]	24.7 [22.3; 27.3]	<0.001
婚姻状况(n, (%))						0.002
未婚	1133 (11.5%)	240 (10.8%)	192 (9.97%)	310 (13.6%)	391 (11.4%)	
已婚	8712 (88.5%)	1978 (89.2%)	1733 (90.0%)	1974 (86.4%)	3027 (88.6%)	
高血压(n, (%))	2224 (22.7%)	320 (14.5%)	403 (21.1%)	448 (19.7%)	1053 (31.0%)	<0.001
糖尿病(n, (%))	496 (5.08%)	69 (3.13%)	86 (4.50%)	76 (3.35%)	265 (7.82%)	<0.001

续表

高脂血症(n, (%))	769 (7.96%)	93 (4.25%)	156 (8.25%)	113 (5.03%)	407 (12.2%)	<0.001
饮酒(n, (%))	3360 (34.1%)	800 (36.1%)	657 (34.1%)	871 (38.2%)	1032 (30.2%)	<0.001
吸烟(n, (%))	2900 (30.1%)	636 (29.1%)	531 (28.1%)	774 (34.7%)	959 (28.7%)	<0.001
教育程度(n, (%))						<0.001
小学以下	4696 (47.8%)	1074 (48.4%)	880 (45.8%)	1164 (51.0%)	1578 (46.2%)	
小学	2090 (21.3%)	486 (21.9%)	420 (21.9%)	488 (21.4%)	696 (20.4%)	
中学	1998 (20.3%)	456 (20.6%)	398 (20.7%)	421 (18.4%)	723 (21.2%)	
中学以上	1049 (10.7%)	201 (9.07%)	224 (11.7%)	209 (9.16%)	415 (12.2%)	
收入($M(P_{25}, P_{75})$, 元)	10,800 [2320; 32,000]	10,200 [2230; 30,120]	10,840 [2832; 31,992]	8770 [1810; 29,610]	12,600 [2635; 34,940]	<0.001
心脏病(n, (%))	1279 (16.2%)	245 (13.1%)	235 (14.8%)	266 (15.4%)	533 (19.9%)	<0.001
中风(n, (%))	538 (6.83%)	77 (4.10%)	98 (6.18%)	120 (6.93%)	243 (9.07%)	<0.001
心血管病(n, (%))	1661 (21.1%)	303 (16.2%)	299 (18.8%)	356 (20.6%)	703 (26.2%)	<0.001

注: Group1 指低 CRP 和低 AIP; Group2 指低 CRP 和高 AIP; Group3 指高 CRP 和高 AIP; Group4 指高 CRP 和高 AIP。缩写: hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; AIP: 血浆致动脉粥样硬化指数; HD: 心脏病; CVD: 心血管疾病。

3.2. 回归分析

表 2 显示了在调整其他潜在混杂因素后, hs-CRP、AIP 与 CVD 事件风险之间的关联。在 Cox 比例风险回归模型中, CRP 和 AIP 均与 CVD、HD 和中风发病风险增加独立相关(表 2)。与高 CRP 组相比, 低 hs-CRP 组参与者发生 CVD ($HR: 0.70 (0.63, 0.77)$)、HD ($HR: 0.75 (0.66, 0.84)$)和中风($HR: 0.59 (0.49, 0.72)$)的风险显著降低。同样, 低 AIP 的个体表现出 CVD 风险降低($HR: 0.74 (0.67, 0.83)$)、HD ($HR: 0.75 (0.67, 0.85)$)和中风($HR: 0.67 (0.56, 0.81)$)相对于高 AIP 的人。

Table 2. Independent and combined effects of hs-CRP and AIP on CVD risk

表 2. hs-CRP 和 AIP 对 CVD 风险的独立和联合影响

Variables	HR (95% CI)	Multiplicative effect (95% CI)	Additive effects (95% CI)
CVD			
hs-CRP_low	0.70 (0.63, 0.77)		
hs-CRP_high	Ref.		
AIP_low	0.74 (0.67, 0.83)		
AIP_high	Ref.		
Group 1	Ref.		
Group 2	1.25 (1.06, 1.48)	0.7 (0.84, 1.29)	RERI:0.12 (-0.06, 0.25) AP:0.12 (-0.1, 0.43)
Group 3	1.36 (1.15, 1.59)		
Group 4	1.77 (1.54, 2.05)		
HD			
hs-CRP_low	0.75 (0.66, 0.84)		
hs-CRP_high	Ref.		
AIP_low	0.75 (0.67, 0.85)		
AIP_high	Ref.		

续表

Group 1	Ref.		
Group 2	1.22 (1.01, 1.48)	0.52 (0.85, 1.39)	RERI:0.12 (-0.07, 0.29) AP:0.12 (-0.12, 0.48)
Group 3	1.24 (1.03, 1.50)		
Group 4	1.64 (1.39, 1.93)		
Stroke			
hs-CRP_low	0.59 (0.49, 0.72)		
hs-CRP_high	Ref.		
AIP_low	0.67 (0.56, 0.81)		
AIP_high	Ref.		
Group 1	Ref.		
Group 2	1.65 (1.19, 2.27)	0.21 (0.52, 1.15)	RERI:0.65 (-0.32, 0.22) AP:0.35 (-0.78, 0.52)
Group 3	1.88 (1.38, 2.56)		
Group 4	2.39 (1.81, 3.17)		

注: Group1 指低 hs-CRP 和低 AIP; Group2 指低 hs-CRP 和高 AIP; Group3 指高 hs-CRP 和高 AIP; Group4 指高 hs-CRP 和高 AIP。缩写: hs-CRP: 高敏 C 反应蛋白; AIP: 血浆致动脉粥样硬化指数; HD: 心脏病; CVD: 心血管疾病。

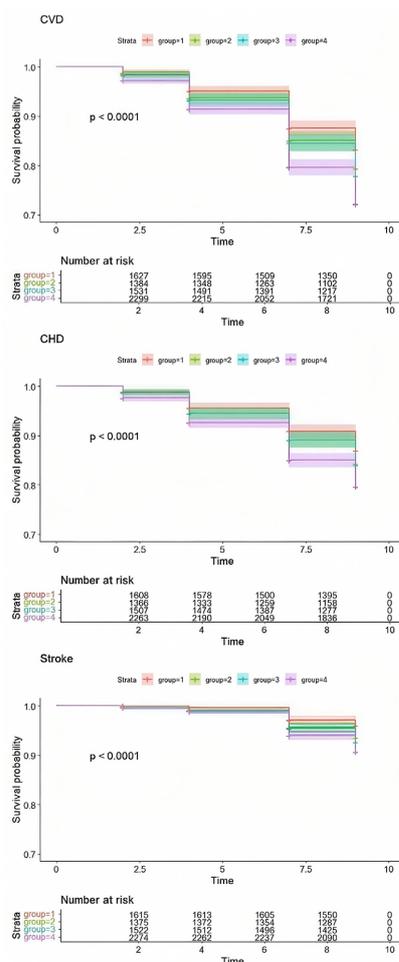


Figure 2. Kaplan-Meier curve of CVD risk based on hs-CRP and AIP
图 2. 基于 hs-CRP 和 AIP 的 CVD 风险的 Kaplan-Meier 曲线

这些发现表明, 较高的 hs-CRP 和较高的 AIP 都与心血管结局风险增加独立相关。在联合 hs-CRP 和 AIP 分层后分析中, 高 hs-CRP 且高 AIP 组(Group1)的 CVD 风险显著增高(1.77 (95% CI: 1.54, 2.05)), 其次是高 hs-CRP 且低 AIP 组(Group3) (1.36 (95% CI: 1.15, 1.59)), 组间比较有差异性($P < 0.05$) (图 2)。

3.3. 交互分析

我们研究了 hs-CRP 和 AIP 之间对 CVD 事件风险的相互作用(表 2)。乘法交互作用分析和加法交互作用分析结果表明, 乘法交互项在 CVD (0.7 (95% CI: 0.84, 1.29))、HD (0.52 (95% CI: 0.85, 1.39))和 Stroke (0.21 (95% CI: 0.52, 1.15))中均不显著。加法交互作用显示, 对于 CVD, $RERI$: 0.12 (95% CI: -0.06, 0.25), AP : 0.12 (95% CI: -0.1, 0.43)。对于 HD, $RERI$: 0.12 (95% CI: -0.07, 0.29), AP : 0.12 (95% CI: -0.12, 0.48)。对于 Stroke, $RERI$: 0.65 (95% CI: -0.32, 0.22), AP : 0.35 (95% CI: -0.78, 0.52), 并未显示显著影响。总体而言, hs-CRP 和 AIP 对 CVD 事件风险无交互作用。

3.4. 亚组分析

图 3 显示了按年龄(0: <60 岁, 1: ≥ 60 岁)、婚姻状况、高血压、糖尿病、血脂异常、教育水平分层的亚组分析结果。这些变量与 hs-CRP 和 AIP 对 CVD 风险的综合影响之间未观察到显著交互作用($P > 0.05$)。这表明 hs-CRP 和 AIP 对 CVD 发生风险的影响在不同的人口统计学和临床亚组中是一致的。

Variable	OR (95% CI)	P for interaction
age		0.88
0	1.14[1.04-1.25]	
1	1.19[1.10-1.30]	
gender		0.43
0	1.15[1.06-1.24]	
1	1.20[1.09-1.32]	
marry		0.06
0	1.01[0.85-1.20]	
1	1.19[1.12-1.27]	
hibpe		0.25
0	1.20[1.12-1.29]	
1	1.10[0.98-1.23]	
diabe		0.94
0	1.17[1.10-1.25]	
1	1.33[0.86-1.49]	
dyslpe		0.83
0	1.18[1.10-1.26]	
1	1.12[0.93-1.35]	
edu		0.6
1	1.16[1.07-1.26]	
2	1.25[1.09-1.43]	
3		
4	1.11[0.87-1.41]	

Figure 3. Subgroup analysis of the association between AIP and hs-CRP and CVD incidence

图 3. AIP 联合 hs-CRP 与 CVD 发生率相关性的亚组分析

3.5. 中介分析

本研究结果显示, 模型 1 中, hs-CRP 作为中介变量, 并没有显著影响 CVD 结局(ACME: 0)。当 AIP 作为中介变量时, 中介效应值没有显著性(ACME: 0)。上述结果表明(见表 3), 在 CVD 发生风险中, hs-

CRP 和 AIP 之间不存在显著的中介效应。hs-CRP、AIP 和 CVD 结局之间的关系可能更为直接, 或者存在其他未被识别的中介变量。

Table 3. Mediation effect analysis
表 3. 中介效应分析

Intermediary Variable	Total Effect	ACME	ADE	P 值
Model 1				
hs-CRP	0.08	0	0.08	0.56
AIP	0.08	0	0.08	1
Model 2				
hs-CRP	0.03	0	0.03	0.72
AIP	0.03	0	0.03	1

注: Model1 指 hs-CRP 作为中介变量, Model2 指 AIP 作为中介变量。缩写: ACME: 中介效应; ADE: 直接作用; Total Effect: 总效应(ACME + ADE)。

3.6. 敏感性分析

在两种敏感性分析中验证了以上结果。首先, 我们采用不同的分组标准(如 hs-CRP 四分位数、AIP 三分位数)重复主要分析, 所得结论与基于临床切点和四分位数的结果基本一致, 表明本研究主要发现具有稳健性。其次, 可视化数据缺失值发现, 部分指标存在缺失值, 多重插补后在各种心血管结局中结果均同前。

4. 讨论

本研究发现 hs-CRP 和 AIP 指标与 CVD、HD 和中风的发生独立相关。高 hs-CRP 和高 AIP 会增加这些疾病的发病风险, 尤其是两者均高的人群, 其累积风险最高。这与之前的研究结论一致[11][12]。我们进一步进行交互作用分析和中介效应分析, 显示 hs-CRP 和 AIP 之间对结局无明显关联和影响。亚组分析和敏感性分析进一步佐证。

hs-CRP 在 CVD 中的作用和相关机制一直是医学研究的重点。临床研究表明, hs-CRP 是 CVD 的预测因子, 降低血浆 hs-CRP 水平可以降低 CVD 的发生率[13]。具体作用机制可能包括 hs-CRP 参与内皮功能障碍、动脉粥样硬化斑块形成、斑块成熟、斑块不稳定和最终破裂[14]。

AIP 被多项研究作为预测心血管疾病的生物标志物, 如 LIYAO FU 等人的研究中, AIP 是预测 2 型糖尿病患者发生心血管事件的强有力的生物标志物[15]。JI SUN NAM 等人研究发现 AIP 与冠状动脉硬化进展相关[16]。HUANCONG ZHENG 等人发现 AIP 高 AIP 暴露的持续时间较长与缺血性卒中风险增加显著相关[17]。研究表明, AIP 可作为小而密 LDL 的替代指标预测血浆脂蛋白的致动脉粥样硬化性[18]; TG 水平和 HDL-C 水平与心血管风险相关, AIP 与胰岛素抵抗相关, 可能通过多种途径导致心血管疾病[19]。

动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症性疾病, 炎症细胞和炎症信号通路的激活促进了粥样斑块的形成, 并加重了斑块的不稳定性[20]。hs-CRP 作为炎症指标代表指标, 研究证明在促进炎症反应、脂质沉积、泡沫细胞形成等多个环节[21]。总而言之, hs-CRP 与动脉粥样硬化存在密切联系且关系复杂。

然而, 在我们的研究中, hs-CRP 与 AIP 在预测心血管病方面呈现平行关系, 各自独立发挥作用, 考虑可能原因有: hs-CRP 和 AIP 通过不同的途径影响心脏病的风险。hs-CRP 可能主要通过炎症途径介导动脉粥样硬化。动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎症反应, 炎症介质导致肝脏细胞、斑块组织、单核细胞等合成 hs-CRP 增多, 而 hs-CRP 可与 LDL 结合进一步促进动脉粥样硬化形成[22]。另外, hs-CRP 的产生受多方面的影响包括年龄、吸烟、咖啡摄入、遗传与血管刺激相关的组织损伤[23][24]等。除此之外,

最新研究心血管疾病早期高敏 C 反应蛋白升高明显[25] [26]。

AIP 最早由 MILADA DOBIÁŠOVÁ 等人提出, 通过甘油三酯和高密度脂蛋白水平计算得出, 评估动脉粥样硬化程度的机制主要体现在其与脂质颗粒大小的关系负相关[27], 在动脉粥样硬化的形成过程中, 脂质颗粒特别是小而密 LDL (Small, dense LDL, sdLDL) 更容易沉积在动脉内皮下, 而 sdLDL 容易氧化, 对细胞外基质具有更高的亲和力, 并且在动脉壁中的保留程度更高, 增加血管通透性, 进而促进动脉粥样硬化的发生、发展[28]。虽然作为一种经济方便、易于获取的评估动脉粥样硬化程度的指标, 但可能没有充分捕捉到炎症的影响, 从而可能低估了炎症在动脉粥样硬化中的作用。鉴于炎症在动脉粥样硬化中的重要作用, 可将炎症标志物如 hs-CRP 纳入评估系统, 以更全面地评估动脉粥样硬化的风险, 并为临床提供更全面的预防和治疗策略。

我们的研究存在一些局限性, 首先, 我们调整了部分混杂因素, 但仍存在许多已知和未知比如饮食、药物等因素的干扰。其次, 在中介分析中, 我们只进行了简单中介分析, 但造成 CVD 发生的机制复杂, 变量之间可能存在多个中介变量。最后, 尽管本研究采用了临床公认的 hs-CRP 切点和 AIP 分位数进行分组以增强稳健性, 但最佳的风险分层阈值仍有待在前瞻性干预研究中进一步验证。其次, 单纯 hs-CRP 一个指标可能不能全面评估炎症, 可以增加更多炎症指标如白介素 6、中性粒细胞/淋巴细胞比值、肿瘤坏死因子 α 等综合评估。

5. 结论

我们的研究表明, AIP 评估动脉粥样硬化可能忽视了炎症的作用, 结合炎症指标可以更好代表真实的动脉粥样硬化程度, 更准确识别高危 CVD 人群。

作者贡献

李耀提出研究理念, 负责数据分析、论文撰写; 范婷婷负责完善方案, 思路指导, 文章监督修改并进行项目管理和文章审查。

声明

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021.
- [2] 马叶翔, 艾隆, 黄雨, 等. 基于血浆醛固酮及临床指标构建女性原发性高血压左心室肥厚预测模型[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(24): 3904-3912.
- [3] Marnell, L., Mold, C. and Du Clos, T.W. (2005) C-Reactive Protein: Ligands, Receptors and Role in Inflammation. *Clinical Immunology*, **117**, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.08.004>
- [4] Bisioendial, R.J., Boekholdt, S.M., Vergeer, M., Stroes, E.S.G. and Kastelein, J.J.P. (2010) C-Reactive Protein Is a Mediator of Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **31**, 2087-2091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq238>
- [5] Sun, Y., Guo, Y., Ma, S., Mao, Z., Meng, D., Xuan, K., *et al.* (2025) Association of C-Reactive Protein-Triglyceride Glucose Index with the Incidence and Mortality of Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 313. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02835-0>
- [6] Ridker, P.M. (2007) C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events among Those at Intermediate Risk: Moving an Inflammatory Hypothesis toward Consensus. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>
- [7] Dobiášová, M. and Frohlich, J. (2001) The Plasma Parameter Log (TG/HDL-C) as an Atherogenic Index: Correlation with Lipoprotein Particle Size and Esterification Rate Inapob-Lipoprotein-Depleted Plasma (FER(HDL)). *Clinical Biochemistry*, **34**, 583-588. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(01\)00263-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(01)00263-6)

- [8] Moutachakir, M., Lamrani Hanchi, A., Baraou, A., Boukhira, A. and Chellak, S. (2017) Immunoanalytical Characteristics of C-Reactive Protein and High Sensitivity C-Reactive Protein. *Annales de Biologie Clinique*, **75**, 225-229. <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1232>
- [9] Zhao, Y., Hu, Y., Smith, J.P., Strauss, J. and Yang, G. (2012) Cohort Profile: The China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *International Journal of Epidemiology*, **43**, 61-68. <https://doi.org/10.1093/ije/dys203>
- [10] Fernández-Macías, J.C., Ochoa-Martínez, A.C., Varela-Silva, J.A. and Pérez-Maldonado, I.N. (2019) Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. *Archives of Medical Research*, **50**, 285-294. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.08.009>
- [11] Kim, S.H., Cho, Y.K., Kim, Y., Jung, C.H., Lee, W.J., Park, J., et al. (2022) Association of the Atherogenic Index of Plasma with Cardiovascular Risk beyond the Traditional Risk Factors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01522-8>
- [12] Dobiášová, M. (2006) AIP—Atherogenic Index of Plasma as a Significant Predictor of Cardiovascular Risk: From Research to Practice. *Vnitřní Lekarství*, **52**, 64-71.
- [13] Fu, Y., Wu, Y. and Liu, E. (2020) C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease: From Animal Studies to the Clinic (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 1211-1219. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8840>
- [14] Verma, S., Szmítka, P.E. and Ridker, P.M. (2005) C-Reactive Protein Comes of Age. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, **2**, 29-36. <https://doi.org/10.1038/npcardio0074>
- [15] Fu, L., Zhou, Y., Sun, J., Zhu, Z., Xing, Z., Zhou, S., et al. (2021) Atherogenic Index of Plasma Is Associated with Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01393-5>
- [16] Nam, J.S., Kim, M.K., Nam, J.Y., Park, K., Kang, S., Ahn, C.W., et al. (2020) Association between Atherogenic Index of Plasma and Coronary Artery Calcification Progression in Korean Adults. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01317-4>
- [17] Zheng, H., Wu, K., Wu, W., Chen, G., Chen, Z., Cai, Z., et al. (2023) Relationship between the Cumulative Exposure to Atherogenic Index of Plasma and Ischemic Stroke: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 313. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02044-7>
- [18] Austin, M.A. (1988) Low-Density Lipoprotein Subclass Patterns and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **260**, 1917-1921. <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410130125037>
- [19] Hang, F., Chen, J., Wang, Z., Zheng, K. and Wu, Y. (2022) Association between the Atherogenic Index of Plasma and Major Adverse Cardiovascular Events among Non-Diabetic Hypertensive Older Adults. *Lipids in Health and Disease*, **21**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01670-6>
- [20] Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., et al. (2017) Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1119-1131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1707914>
- [21] Singh, S.K., Suresh, M.V., Voleti, B. and Agrawal, A. (2008) The Connection between C-Reactive Protein and Atherosclerosis. *Annals of Medicine*, **40**, 110-120. <https://doi.org/10.1080/07853890701749225>
- [22] Wolf, D. and Ley, K. (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **124**, 315-327. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313591>
- [23] Zhou, H., Tang, Y., Xu, T. and Cheng, B. (2024) C-Reactive Protein: Structure, Function, Regulation, and Role in Clinical Diseases. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1425168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1425168>
- [24] Libby, P., Ridker, P.M. and Maseri, A. (2002) Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*, **105**, 1135-1143. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>
- [25] Mouliou, D.S. (2023) C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*, **11**, Article No. 132. <https://doi.org/10.3390/diseases11040132>
- [26] Satoh, K. and Shimokawa, H. (2014) High-Sensitivity C-Reactive Protein: Still Need for Next-Generation Biomarkers for Remote Future Cardiovascular Events. *European Heart Journal*, **35**, 1776-1778. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu115>
- [27] Qispe, R., Manalac, R.J., Faridi, K.F., Blaha, M.J., Toth, P.P., Kulkarni, K.R., et al. (2015) Relationship of the Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio to the Remainder of the Lipid Profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) Study. *Atherosclerosis*, **242**, 243-250. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.057>
- [28] Packard, C.J. (2006) Small Dense Low-Density Lipoprotein and Its Role as an Independent Predictor of Cardiovascular Disease. *Current Opinion in Lipidology*, **17**, 412-417. <https://doi.org/10.1097/01.mol.0000236367.42755.c1>