

非HDL-C在2型糖尿病合并心血管疾病的研究进展

谢子琴¹, 胡素佩^{2*}

¹绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

²宁波市第二医院科研科, 浙江 宁波

收稿日期: 2026年7月14日; 录用日期: 2026年8月8日; 发布日期: 2026年8月18日

摘要

血脂异常是2型糖尿病常见的代谢紊乱之一, 显著增加糖尿病患者发生心血管疾病的风险。心血管疾病是糖尿病患者发病和死亡率的主要原因。非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C)是指除高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以外其他脂蛋白中含有胆固醇的总和。近年来, 非HDL-C已被国内外权威指南推荐作为ASCVD风险评估和降低ASCVD风险的重要血脂干预靶点, 非HDL-C在糖尿病并发症管理中的重要性也越来越得到关注, 并被最新的中国糖尿病患者脂质管理专家共识确立为与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)并列的主要降脂靶点。本文综述非HDL-C在T2DM合并心血管疾病中的研究进展。

关键词

非高密度脂蛋白胆固醇, 2型糖尿病, 心血管疾病, 动脉粥样硬化性心血管疾病, 血脂异常

Research Progress of Non-HDL-C in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Cardiovascular Disease

Ziqin Xie¹, Supei Hu^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Research Department, Ningbo Second Hospital, Ningbo Zhejiang

Received: July 14, 2026; accepted: August 8, 2026; published: August 18, 2026

*通讯作者。

文章引用: 谢子琴, 胡素佩. 非HDL-C在2型糖尿病合并心血管疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1510-1518. DOI: 10.12677/acm.2026.1682929

Abstract

Dyslipidemia is one of the common metabolic disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM), significantly increasing the risk of cardiovascular disease (CVD) in diabetic patients. CVD is the leading cause of morbidity and mortality in individuals with diabetes. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) refers to the total cholesterol content carried by all lipoproteins other than high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). In recent years, non-HDL-C has been recommended by major domestic and international guidelines as an important lipid intervention target for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk assessment and risk reduction. The importance of non-HDL-C in the management of diabetic complications has also gained increasing attention, and it has been established as a primary lipid-lowering target on par with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the latest Chinese expert consensus on lipid management in diabetic patients. This article reviews the research progress on non-HDL-C in T2DM complicated with CVD.

Keywords

Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Dyslipidemia

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

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已成为全球范围内亟待防控的重大公共卫生问题,近 20 年间我国糖尿病流行态势持续攀升,2005 至 2023 年的流行病学数据显示,国内人群年龄标化患病率从 7.53% 显著增长至 13.7% [1]。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是 T2DM 患者最常见的大血管并发症之一,可隐匿起病于糖尿病病程的任意阶段,长期居于 T2DM 全因死亡原因的首位。近年来,T2DM 合并心血管疾病群体呈现出发病年轻化、临床患病率高、远期死亡率居高不下的特征,严重损害患者生存质量,也为临床管理带来巨大挑战[2]。尽管当前针对低密度脂蛋白胆固醇等传统危险因素的防控体系已逐步完善,但 T2DM 人群的心血管剩余风险仍未得到充分控制。非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, 非 HDL-C)已被国内外多部权威指南列为 ASCVD 风险分层与靶向干预的核心血脂指标,本文就非 HDL-C 与 T2DM 合并心血管疾病的相关研究进展展开系统综述。

2. 非 HDL-C 概述

2.1. 非高密度脂蛋白胆固醇(非 HDL-C)的定义

非 HDL-C 的定义范畴覆盖了血液中所有不归属高密度脂蛋白(HDL)组分的脂蛋白所携带的胆固醇总量,这类脂蛋白均已被证实具备明确的致动脉粥样硬化属性,具体包含低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)结合的胆固醇、中间密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇,以及乳糜微粒和其代谢残粒中的胆固醇成分[3]。由于每一个致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒表面都固定结合 1 个载脂蛋白 B (ApoB)分子, ApoB

理论上可以精准反映血液内所有致动脉粥样硬化脂蛋白的总颗粒数量。但在实际临床场景中, ApoB 的检测成本偏高, 部分基层医疗机构的检测可及性不足, 极大限制了它作为常规血脂标志物的大范围推广应用。与之形成鲜明对比的是, 非 HDL-C 无需额外开展专项检测, 仅通过常规血脂四项的结果即可直接计算得出, 完全不会增加标准血脂检测之外的额外经济负担, 这一优势使其快速成为致动脉粥样硬化血脂异常管理领域备受关注的新兴干预靶点。非 HDL-C 所囊括的所有脂蛋白颗粒, 都具备穿透血管内皮进入血管壁的能力, 进入血管壁后会被巨噬细胞大量吞噬沉积, 直接推动动脉粥样硬化病变的启动与持续进展[3]。与传统的低密度脂蛋白胆固醇相比, 非 HDL-C 能够更完整地覆盖所有致动脉粥样硬化脂蛋白及其携带的胆固醇总负荷, 这一核心优势让它近年来在血脂管理领域获得了越来越多的学术关注。

2.2. 非 HDL-C 的检测方法

非 HDL-C 的获取流程简便易行, 可通过标准化公式直接计算得到: 非 HDL-C = 总胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇[4]。公式内总胆固醇采用临床常规酶法检测即可获得稳定结果, HDL-C 经化学沉淀法检测的可靠性已被多部指南认可。该指标结果不受高甘油三酯、低 LDL-C 水平的影响, 无需空腹采血, 也不新增额外检测支出。与直接测定或计算所得的 LDL-C 相比, 在甘油三酯升高的个体中, 非 HDL-C 对 ASCVD 风险的预测效能更优。可依托非空腹血脂样本完成评估的特性, 让它尤其适用于儿童、老年人群、妊娠女性、糖尿病患者等特殊群体, 也能高效支撑急诊胸痛等紧急临床场景的快速风险评估[5]。除 HDL 外其余脂蛋白均为致动脉粥样硬化亚型, 常规人群中非 HDL-C 可直接反映这类颗粒的整体水平, 仅在糖尿病、高甘油三酯血症、肥胖等特殊高风险人群中, 建议联合 ApoB 完成精细化血脂评估与管理。

3. 非高密度脂蛋白与 ASCVD

3.1. 非 HDL-C 与 ASCVD 风险的关系

大量研究已证实非 HDL-C 是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立预测因子, 其风险预判效能整体优于传统的 LDL-C 指标。经典 EPIC-Norfolk 前瞻性研究纳入 45~79 岁无冠心病、无糖尿病的受试者共 448 例, 完成平均时长 11 年的随访后发现, 非 HDL-C 与冠心病发病风险的关联强度显著高于 LDL-C, 二者对应的风险比分别为 1.54 和 1.22; 即便在基线 LDL-C < 2.6 mmol/L 的亚组人群中, 非 HDL-C > 3.37 mmol/L 的受试者冠心病发病风险仍较对照组显著升高 84%。[6]。近年发表的一项长期队列研究进一步验证了这一结论, 该研究针对 18~30 岁成年早期人群开展血脂基线检测, 经过平均 19.2 年的随访后证实, 青年期测得的非 HDL-C 与 LDL-C 均能有效预测 40 岁之后的 ASCVD 事件, 且非 HDL-C 的预测效能更突出, 二者对应的风险比分别为 4.6 和 4.0 [7]。亚太地区的临床数据也得到了一致结论, 一项印度病例对照研究显示, 纳入的冠心病患者中 64% 已达到 LDL-C < 100 mg/dL 的控制目标, 但仍有 72% 的患者存在非 HDL-C > 130 mg/dL 的异常升高, 直接印证了非 HDL-C 对动脉粥样硬化负荷的识别能力优于 LDL-C [8]。针对 119,146 名冰岛人群的基因组学研究构建血脂相关遗传风险评分后发现, 非 HDL-C 的遗传风险评分与冠状动脉疾病的相关性最强, 显著高于 LDL-C 的遗传风险评分($P < 0.001$), 在校正非 HDL-C 的影响后, 其余血脂相关遗传风险评分均不再与冠心病存在独立关联[9]。

针对我国人群的流行病学研究已积累了大量本土证据, DYSIS-China 全国血脂现状调查结果显示, 正在接受他汀类药物治疗的中国人人群中, 仍有 47.6% 合并高甘油三酯血症和/或低 HDL-C 血症, 在 ASCVD 二级预防的高危群体中, 这两类血脂异常的占比更是达到 74.2%, 二者均与非 HDL-C 的水平升高存在极强的相关性[10]。2018 年我国居民的非 HDL-C 人群平均水平约为 4 mmol/L, 该数值已与不少西方国家的同期人群平均水平持平, PURE-China 大型队列研究证实, 非 HDL-C 升高是我国心血管疾病的第三大

可改变危险因素, 同时位列心肌梗死发病的第二大危险因素, 非 HDL-C > 4.0 mmol/L 的人群, 相比水平 ≤ 3.2 mmol/L 的群体, ASCVD 发病风险显著提升 20%~27% [11]。国内基于大样本人群的长期随访队列结果显示, 在全面校正人口学特征、生活习惯与心肾代谢相关指标(年龄、性别、吸烟状态、水果摄入频率、体重指数、收缩压、空腹血糖、HDL-C、估算肾小球滤过率、N 末端 B 型利钠肽原、高敏心肌肌钙蛋白 T)后, 非 HDL-C 仍与心血管疾病发病保持独立相关性, 纳入非心血管死亡的竞争风险进行统计调整后, 非 HDL-C 对数转换值对应的亚分布风险比为 2.139 (95% CI: 1.152~3.972, $P = 0.016$) [12]。

3.2. 非 HDL-C 用于 ASCVD 风险评估的指南推荐

2019 年欧洲心脏病学会(ESC)发布的血脂管理指南, 较早明确将非 HDL-C 纳入心血管风险评估体系, 尤其推荐在合并高甘油三酯血症、糖尿病、肥胖或基线 LDL-C 处于极低水平的特殊人群中优先使用该指标完成风险分层[3]。2020 年《中国心血管病一级预防指南》与 2023 年最新发布的《中国血脂管理指南》形成了本土推荐共识, 一致支持将非 HDL-C 应用于我国人群的 ASCVD 风险评估: 明确将非 HDL-C ≥ 5.2 mmol/L 划定为独立心血管危险因素, 用于 55 岁以下、10 年 ASCVD 风险评估为中危人群的余生心血管风险筛查; 同时将非 HDL-C ≥ 4.9 mmol/L 列为风险增强因素, 辅助临床完成 10 年 ASCVD 风险的二次复核, 为是否启动他汀类药物治疗提供决策支撑[13]。2021 年 ESC 心血管疾病预防指南进一步指出, 非 HDL-C 与 ASCVD 的关联强度至少与 LDL-C 相当, 正式将其纳入核心危险因素清单用于风险评估, 同年推出的系统性冠状动脉风险评估 2 (SCORE2)及面向高龄人群的 SCORE2-OP 预测模型, 直接以非 HDL-C 作为核心变量(划分为 3~3.9、4~4.9、5~5.9、6~6.9 mmol/L 四个区间), 替代了旧版模型中的总胆固醇指标[14]。2025 年更新的 ESC 血脂指南延续了这一调整, 将 SCORE2 与 SCORE2-OP 模型作为核心工具, 用于表面健康的一级预防人群的 10 年 ASCVD 总体风险预测[15]。

4. 非高密度脂蛋白与 T2DM

4.1. T2DM 的血脂异常

中心性肥胖与胰岛素抵抗, 是糖尿病相关高致动脉粥样硬化血脂异常的核心驱动因素。内脏脂肪堆积伴随的亚临床炎症状态, 会促使游离脂肪酸与各类脂肪因子大量释放, 经门静脉直接输送至肝脏, 其中外周胰岛素抵抗介导的激素敏感性脂肪酶(HSL)脂解活性上调, 是这一过程的关键推手。肝脏对游离脂肪酸供应增加和高胰岛素血症的反应是脂肪生成增加, 导致极低密度脂蛋白(VLDL)合成增加和脂肪储存(包括肝脂肪变性)。

在胰岛素抵抗状态下, 脂蛋白脂肪酶(LPL)对乳糜微粒、VLDL 中甘油三酯的水解过程会出现明显障碍, 核心机制分为两点: 一是肝脏过量生成的 VLDL1 颗粒, 本身难以被 LPL 有效识别水解; 二是胰岛素抵抗伴随的 IL-6、TNF 等促炎脂肪因子高表达, 直接抑制肌肉与脂肪组织内的 LPL 活性。乳糜微粒与 VLDL 本身颗粒体积偏大, 难以直接穿透血管内皮诱发斑块病变, 但水解后生成的胆固醇富集残粒颗粒, 在胰岛素抵抗人群中代谢清除速率大幅放缓, 大量堆积后显著提升动脉粥样硬化风险[16]。

胰岛素抵抗合并高甘油三酯血症的另一典型后果, 是小而密低密度脂蛋白(sdLDL)生成量激增。随着 VLDL 和乳糜微粒浓度增加, 它们的 TG 会通过胆固醇酯转移蛋白(CETP)的作用, 顺着浓度梯度交换进入 HDL 与 LDL 颗粒, 置换出其中的胆固醇酯。胰岛素抵抗状态下活性上调的肝脂肪酶, 会将 LDL 结合的甘油三酯水解, 最终生成 sdLDL。这类颗粒更易穿透血管内皮, 循环半衰期也更长, 致动脉粥样硬化属性远高于普通 LDL。与之同源的机制也会造成 HDL-C 水平下降: CETP 与肝脂肪酶活性上调后, TG 会从富含甘油三酯的脂蛋白交换进入大颗粒 HDL2, 后续被水解生成体积更小的 HDL3 颗粒, 这类小颗粒 HDL 会被快速代谢清除, 彻底丧失胆固醇逆向转运与内皮保护功能, 其表面的载脂蛋白 A-I 还会解离

后经肾脏滤过降解。叠加胰岛素抵抗状态下 ABCA1 转运活性下降、乳糜微粒与 VLDL 表面组分向 HDL 转移减少的影响, 最终共同造成 HDL-C 水平降低。

综上, 高甘油三酯血症、残粒颗粒堆积、sdLDL 生成增多和 HDL-C 水平下降, 共同构成了糖尿病相关高致动脉粥样硬化血脂异常的核心特征。早期已有 ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA 试验[17]显示, 在接受最大耐受剂量他汀治疗的 T2D 和混合型血脂异常患者中, 与常规治疗相比, 阿利西尤单抗显著降低了非 HDL 胆固醇 32.5%, 同时 LDL-C、apoB 和 LDL 颗粒数也降低, 这表明糖尿病药物使用效果也可以用非 HDL-C 评价。

4.2. 非 HDL-C 与 T2DM 发生

非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)与 2 型糖尿病(T2DM)的发病风险存在关联, 且在该人群的长期风险预测中, 其表现优于传统的低密度脂蛋白胆固醇指标。血脂异常群体本身已被证实是糖尿病的高发人群, 因此对血脂异常开展早筛早控, 能够从源头降低糖尿病的发病概率, 对遏制疾病流行、减少相关远期不良结局和病死率具有重要公共卫生价值。

一项覆盖 12 年随访周期的大型社区前瞻性队列研究证实, 基线 non-HDL-C 水平与新发 T2DM 风险呈独立的正向剂量反应关系, 即便在校正胰岛素抵抗稳态模型评估指数(HOMA-IR)等混杂变量后, 这一关联仍保持统计学显著性[18]。一项纳入了 8 项队列研究、超过 25 万名参与者的 Meta 分析进一步验证, non-HDL-C 水平每升高一个层级, T2DM 的整体发病风险可提升 16%, 对应的合并效应量为 1.16, 95% 置信区间为 1.079~1.251 [19]。PENGJR 彭少·罗等[20]研究也显示, 非 HDL-C 在预测糖尿病发生率方面的价值高于其他脂质指标。2 型糖尿病患者存在特征性的脂蛋白谱异常, 具体表现为 VLDL 水平升高、HDL-C 水平降低, 同时所有脂蛋白亚类的颗粒分布均发生病理性改变, 进一步削弱了 LDL-C 在该人群中的临床评估价值。此外, 升高的非 HDL-C 还可作为代谢综合征(MetS)的潜在辅助诊断预测因子, 拓展了其在糖脂代谢相关疾病中的应用场景。

后续研究[21]发现, 非传统脂质参数, 比如残粒胆固醇、non-HDL-C 与 HDL-C 的比值, 在糖尿病风险评估和预判场景中展现出更突出的应用潜力。不过当前相关研究积累仍较为有限, 血脂参数用于糖尿病发病风险预测的精准界值、效能验证, 以及早期血脂干预对糖尿病发病的实际防控效果等核心问题, 仍有待更多大样本长期随访的前瞻性队列研究补充证据, 同时也需要深入机制研究, 阐明 non-HDL-C 与 T2DM 发病关联背后的病理生理通路。

5. 非高密度脂蛋白与 T2DM 合并心血管疾病

5.1. 非 HDL-C 与 T2DM 合并心血管疾病风险的关系

T2DM 患者发生 ASCVD 的风险约为非糖尿病人群的 2 倍, 而血脂异常是驱动这一风险的核心因素之一, 糖尿病相关大血管病变是推高患者整体疾病负担、提升全因死亡风险的核心因素, 动脉粥样硬化(AS)则是这类大血管病变发生发展的核心病理基础[22]。在长期高血糖、胰岛素抵抗合并慢性低度炎症的糖尿病状态下, 血管内皮细胞的屏障功能会受到直接损伤, 血管壁通透性异常升高, 为循环中的脂质成分渗透进入内膜下创造了先决条件。与此同时, 受损的内皮细胞会大量表达黏附分子, 诱导循环中的单核细胞向血管壁迁移、分化为巨噬细胞, 后续巨噬细胞与血管平滑肌细胞共同聚集到内膜下区域, 大量吞噬氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)后转化为泡沫细胞, 最终启动动脉粥样硬化的病理进程[23]。除此之外, 胰岛素抵抗介导的 HDL-C 水平下降、高甘油三酯血症, 也会进一步加速泡沫细胞堆积和 AS 斑块的进展。从上述糖尿病动脉粥样硬化的完整机制链条可以看出, 包含非 HDL-C 在内的血脂异常在其中扮演了核心驱动角色。

5.2. 非-HDL-C 在评估他汀治疗后残余风险中的价值

心血管疾病是 2 型糖尿病患者的首位死亡原因, 研究[24]表明, 无论受试者是否合并糖尿病, 在 LDL-C 水平已控制达标的人群中, 非 HDL-C 都能更精准地反映患者体内的残余心血管风险, 有效识别出那些因 LDL-C 数值达标而被漏判的高风险个体。多维度不同类型的循证证据共同指向核心结论: 非 HDL-C 是评估他汀规范治疗后人群残余心血管风险的核心优势指标, 其预测价值显著优于传统 LDL-C, 尤其适配 2 型糖尿病这类合并复杂脂代谢异常的人群。一项针对非 HDL-C 和心血管风险关联的研究[25]中, 纳入糖尿病作为核心风险因素后发现, 非 HDL-C 处于较高水平的人群整体心血管事件发生风险显著升高, 其中 45 岁以下群体的长期心血管疾病风险上升幅度最为突出。另一项队列研究也验证, 非 HDL-C 水平升高与 ASCVD 事件的发生风险增加密切相关, 且这一关联在糖尿病群体中显著强于非糖尿病群体; 该研究同时指出, 在接受他汀治疗的患者中, 不受性别、年龄、是否合并糖尿病的影响, 非 HDL-C 达到第 75 百分位数(约 2.6 mmol/L)是残余心血管风险的关键预测指标。

针对特殊人群的专项研究进一步夯实了这一结论: StrongHeart 研究数据显示, 糖尿病患者的非 HDL-C 水平与冠心病发病风险的关联强度远高于 LDL-C 或甘油三酯, 且该关联不受甘油三酯水平波动的干扰, 是糖尿病患者新发冠心病最可靠的血脂预测因子; 日本 MEGA 研究的事后分析也再次验证, 非 HDL-C 是预判糖尿病患者心血管疾病风险的最优血脂指标。RCT [26]研究从反向再次进行佐证, 针对无冠状动脉疾病病史、合并糖尿病视网膜病变的高胆固醇血症患者开展的 EMPATHY 他汀治疗研究显示, 即便强化他汀组 36 个月时平均 LDL-C 水平降至 76.5 ± 21.6 mg/dL, 远低于标准治疗组的 104.1 ± 22.1 mg/dL, 两组的心血管事件或心血管相关死亡累积发生率仅分别为 5.4% 和 5.8%, 并未出现统计学差异, 这也侧面印证了仅靠 LDL-C 评估糖尿病患者的血脂控制效果存在明显局限性。

上述不同类型研究的证据形成了完整的互补链条: 队列研究明确了非 HDL-C 在全人群尤其是糖尿病人群中的普适预测效力, 专项人群研究锚定了其在糖尿病特殊脂代谢背景下的独特优势, RCT 研究则从干预实践层面反向验证了传统 LDL-C 评估的盲区。非 HDL-C 是 ASCVD 的核心独立危险因素之一, 相比传统的 LDL-C 指标, 它能更全面地覆盖糖尿病患者的心血管疾病发生风险, 在已使用他汀治疗、或 LDL-C 控制达标的人群中, 其预测优势会进一步凸显。此外, 相较于残粒胆固醇等需要高级脂质检测才能获取的指标, 非 HDL-C 检测流程简便易推广, 无需额外特殊检测条件, 在基层医疗场景下也能落地应用, 为他汀治疗后人群尤其是 2 型糖尿病患者的残余心血管风险分层提供了兼具准确性与可及性的评估方案。

6. 非 HDL-C 研究应用的局限性及争议

尽管非 HDL-C 在心血管风险评估中的价值已得到大量循证证据支撑, 但当前医患群体对非 HDL-C 的临床价值认知普遍不足, 实践中该指标的应用仍未充分普及, 相关研究体系也存在明显边界, 相比直接代表“颗粒数量”的 ApoB, 临床理解门槛更高, 在繁忙的日常诊疗场景中很难被快速采纳。非 HDL-C = 总胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇, 该结果不受高甘油三酯、低 LDL-C 水平的影响, 在一般情况下, 非 HDL-C 水平可反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒水平, 但在某些高甘油三酯血症、代谢综合征、肥胖及极低 LDL-C 水平的高风险人群中, 可能需结合 ApoB 评估及管理, 因为其颗粒层面风险的覆盖存在缺口。在混合型高脂血症患者, 其 LDL-C 或非 HDL-C 水平适中, 但 ApoB 增高, 血脂参数之间的不一致需通过进一步检测及鉴别。一项队列研究[27]显示, 即便患者已达到极高危人群调脂目标(LDL-C < 1.30 mmol/L 或非 HDL-C < 2.70 mmol/L), 仍有超过半数的患者 LDL-P 浓度 > 500 nmol/L, 存在未被识别的潜在心血管剩余风险。这一现象直接暴露了非 HDL-C 的本质局限: 它仅能统计致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆

固醇总含量,无法直接反映脂蛋白颗粒的实际数量,在小而密致动脉粥样硬化脂蛋白占比偏高的人群中,容易低估真实残余风险。

极端血脂场景下的评估也有偏差,现有非 HDL-C 的计算逻辑建立在“HDL-C 具备心血管保护作用”的传统认知之上,但在原发性家族性高 α 脂蛋白血症、胆固醇酯转运蛋白缺乏症、内皮脂肪酶缺乏症等罕见遗传性脂代谢紊乱人群中,患者常表现为 HDL-C 水平显著升高,但其 ASCVD 风险并未随之降低,反而可能出现风险上升的情况[28]。英国、丹麦及日本的多项队列研究[29]相继揭示 HDL-C 水平与全因死亡率之间存在“U 型”关联。有指南指出[30],当 HDL-C > 2.30 mmol/L 时 ASCVD 患病风险反而升高,此时通过公式计算得出的非 HDL-C 数值会被异常升高的 HDL-C 被动压低,无法真实反映体内实际的致动脉粥样硬化脂蛋白总负荷。

因此对于非 HDL-C 的争议,本质上是将复杂的生物学现实(众多致动脉粥样硬化颗粒)简化为一个易于计算的临床指标(总胆固醇 - 高密度脂蛋白胆固醇)。它的优势在于计算简便、无需额外费用,但在精确性、证据强度以及临床可操作性上,都面临着来自 ApoB 等指标的强大竞争和质疑。

7. 总结与展望

近年非 HDL-C 相关研究主要聚焦其动脉粥样硬化介导作用,以及在 ASCVD 风险分层中的独特预测价值。凭借无需空腹采血、可覆盖全部致动脉粥样硬化脂蛋白胆固醇的优势,非 HDL-C 正逐步成为糖尿病患者并发症防控领域的核心脂质靶标,临床重视度持续提升。

不过目前相关临床证据仍有待进一步完善,后续需深入明确非 HDL-C 对 2 型糖尿病及相关并发症的精准作用机制,验证靶向干预非 HDL-C 对并发症的实际改善效果,为糖代谢异常人群的综合防控提供新的临床指导方向。血脂管理始终是降低糖尿病患者心血管风险的核心基石,当前主流指南仍将 LDL-C 达标作为首要降脂治疗目标,非 HDL-C 列为次要管控目标。但针对 2 型糖尿病患者的全面血脂评估,不应仅局限于 LDL-C 单一指标,需同步纳入甘油三酯、非 HDL-C、Lp(a)、apoB、HDL-C 等多维度指标,才能进一步优化心血管风险分层,落地更个体化的治疗策略。尽管降低 LDL-C 与非 HDL-C 的临床获益已得到充分循证支持,真实世界中尤其是高危人群的血脂规范治疗仍存在明显的落地差距。

参考文献

- [1] Zhou, Y.C., Liu, J.m., Zhao, Z.P., Zhou, M. and Ng, M. (2025) The National and Provincial Prevalence and Non-Fatal Burdens of Diabetes in China from 2005 to 2023 with Projections of Prevalence to 2050. *Military Medical Research*, **12**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00615-1>
- [2] 刘靖, 周翔海. 冠心病合并 2 型糖尿病患者的血糖管理专家共识[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 342-352.
- [3] Katsi, V., Argyriou, N., Fragoulis, C. and Tsioufis, K. (2025) The Role of Non-HDL Cholesterol and Apolipoprotein B in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, **12**, Article 256. <https://doi.org/10.3390/jcdd12070256>
- [4] Contois, J.H., Langlois, M.R., Cobbaert, C. and Sniderman, A.D. (2023) Standardization of Apolipoprotein B, LDL-Cholesterol, and Non-HDL-Cholesterol. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e030405. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.030405>
- [5] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(4): 405-421.
- [6] Arsenault, B.J., Rana, J.S., Stroes, E.S.G., Després, J., Shah, P.K., Kastelein, J.J.P., et al. (2009) Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.057>
- [7] Wilkins, J.T., Ning, H., Allen, N.B., Zheutlin, A., Shah, N.S., Feinstein, M.J., et al. (2024) Prediction of Cumulative Exposure to Atherogenic Lipids during Early Adulthood. *Journal of the American College of Cardiology*, **84**, 961-973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.070>

- [8] O'Brien, R.C., Gonzalez-Santos, L.E., Tomlinson, B., Hussein, Z., Lim, S., Nawawi, H., *et al.* (2026) Importance and Management of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol in Dyslipidemia Treatment. *JACC: Asia*, **6**, 403-417. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2025.12.024>
- [9] Helgadóttir, A., Gretarsdóttir, S., Thorleifsson, G., Hjartarson, E., Sigurdsson, A., Magnusdóttir, A., *et al.* (2016) Variants with Large Effects on Blood Lipids and the Role of Cholesterol and Triglycerides in Coronary Disease. *Nature Genetics*, **48**, 634-639. <https://doi.org/10.1038/ng.3561>
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非HDL-C与心血管疾病风险关系及临床管理专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2026, 54(5): 518-527.
- [11] Li, S., Liu, Z., Joseph, P., Hu, B., Yin, L., Tse, L.A., *et al.* (2022) Modifiable Risk Factors Associated with Cardiovascular Disease and Mortality in China: A PURE Substudy. *European Heart Journal*, **43**, 2852-2863. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac268>
- [12] Yang, Z., Zhou, P., Fan, F., Hao, Y., Zhao, W., Wang, Z., *et al.* (2025) A Simple Score, CKM2S2-BAG, to Predict Cardiovascular Risk with Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health Metrics. *iScience*, **28**, Article 112780. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.112780>
- [13] 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.
- [14] Score2-Op Working Group and Esc Cardiovascular Risk Collaboration (2021) SCORE2-OP Risk Prediction Algorithms: Estimating Incident Cardiovascular Event Risk in Older Persons in Four Geographical Risk Regions. *European Heart Journal*, **42**, 2455-2467.
- [15] Mach, F., Koskinas, K.C., Roeters van Lennep, J.E., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., *et al.* (2025) 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*, **409**, Article 120479. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479>
- [16] Taskinen, M. and Borén, J. (2015) New Insights into the Pathophysiology of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Atherosclerosis*, **239**, 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039>
- [17] Ray, K.K., Leiter, L.A., Müller-Wieland, D., Cariou, B., Colhoun, H.M., Henry, R.R., *et al.* (2018) Alirocumab vs Usual Lipid-Lowering Care as Add-on to Statin Therapy in Individuals with Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA Randomized Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **20**, 1479-1489. <https://doi.org/10.1111/dom.13257>
- [18] Seo, I.H., Son, D.H., Lee, H.S. and Lee, Y. (2022) Non-HDL Cholesterol as a Predictor for Incident Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Adults: Longitudinal Findings over 12 Years. *Translational Research*, **243**, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.12.008>
- [19] Han, M., Shen, Y., Guo, X., Hong, C., Ji, X., Guo, H., *et al.* (2025) Association between Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Endocrine Journal*, **72**, 43-51. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej24-0189>
- [20] Gornik, H.L., Aronow, H.D., Goodney, P.P., Arya, S., Brewster, L.P., Byrd, L., *et al.* (2024) 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **149**, e1313-e1410. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001251>
- [21] Sheng, G., Kuang, M., Yang, R., Zhong, Y., Zhang, S. and Zou, Y. (2022) Evaluation of the Value of Conventional and Unconventional Lipid Parameters for Predicting the Risk of Diabetes in a Non-Diabetic Population. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 266. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03470-z>
- [22] Yin, J., Fu, X., Luo, Y., Leng, Y., Ao, L. and Xie, C. (2024) A Narrative Review of Diabetic Macroangiopathy: From Molecular Mechanism to Therapeutic Approaches. *Diabetes Therapy*, **15**, 585-609. <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01532-7>
- [23] Fan, J. and Watanabe, T. (2022) Atherosclerosis: Known and Unknown. *Pathology International*, **72**, 151-160. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>
- [24] Johannesen, C.D.L., Mortensen, M.B., Langsted, A. and Nordestgaard, B.G. (2021) Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, **77**, 1439-1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>
- [25] Brunner, F.J., Waldeyer, C., Ojeda, F., Salomaa, V., Kee, F., Sans, S., *et al.* (2019) Application of Non-HDL Cholesterol for Population-Based Cardiovascular Risk Stratification: Results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *The Lancet*, **394**, 2173-2183. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32519-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32519-x)
- [26] Murakami, T., Kato, S., Shigeeda, T., Itoh, H., Komuro, I., Takeuchi, M., *et al.* (2021) Intensive Treat-to-Target Statin Therapy and Severity of Diabetic Retinopathy Complicated by Hypercholesterolaemia. *Eye*, **35**, 2221-2228. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01202-5>

-
- [27] Malave, H., Castro, M., Burkle, J., Voros, S., Dayspring, T., Honigberg, R., *et al.* (2012) Evaluation of Low-Density Lipoprotein Particle Number Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Low-Density Lipoprotein Cholesterol < 50 Mg/Dl and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol < 80 Mg/Dl. *The American Journal of Cardiology*, **110**, 662-665. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.046>
 - [28] Cho, Y.K. and Jung, C.H. (2021) HDL-C and Cardiovascular Risk: You Don't Need to Worry about Extremely High HDL-C Levels. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, **10**, 57-61. <https://doi.org/10.12997/jla.2021.10.1.57>
 - [29] Madsen, C.M., Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2017) Extreme High High-Density Lipoprotein Cholesterol Is Paradoxically Associated with High Mortality in Men and Women: Two Prospective Cohort Studies. *European Heart Journal*, **38**, 2478-2486. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx163>
 - [30] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188.