

本文引用: 陈焱, 王兆丰, 徐峰, 等. 残余胆固醇联合传统血脂指标对高血压前期患者发生主要不良心脑血管事件的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 335-340.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0335-06

· 临床研究 ·

## 残余胆固醇联合传统血脂指标对高血压前期患者发生主要不良心脑血管事件的预测价值

陈焱<sup>1,2</sup>, 王兆丰<sup>3</sup>, 徐峰<sup>4</sup>, 徐清<sup>1</sup>, 周庆志<sup>1</sup>, 吕志博<sup>1</sup>, 陈胜岳<sup>1</sup>, 赵昕<sup>1,3</sup>

(1. 大连医科大学附属第二医院心血管内科, 辽宁省大连市 116023; 2. 锦州医科大学研究生院, 辽宁省锦州市 121001; 3. 北部战区总医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110016; 4. 中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院呼吸内科, 辽宁省大连市 116021)

[关键词] 残余胆固醇; 高血压前期; 主要不良心脑血管事件; 联合预测因子

[摘要] 目的 评估残余胆固醇联合传统血脂指标能否提高对高血压前期患者发生主要不良心脑血管事件(MACCE)的预测效能。方法 回顾性分析 2004 年—2014 年于北部战区总医院心血管内科因冠心病或疑似冠心病住院而进行冠状动脉造影检查的 421 例高血压前期患者的临床资料, 记录患者住院时进行冠状动脉造影检查前的各类数据, 包括年龄、性别、身高、体质量、血脂、血糖等基本临床基线资料。患者出院后长期随访(随访方式包括但不限于电话、短信等), 当其因 MACCE 再入院时则纳入病例组, 共 95 例; 选取同期队列中为高血压前期但未发生 MACCE 的患者 200 例作为对照组。分析比较两组临床基线资料的差异、对各类血脂指标进行多因素 Logistic 回归分析明确其 OR 值、采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各类血脂指标及联合预测因子对高血压前期患者发生 MACCE 的预测价值、采用 MEDCALC 软件对传统血脂指标及联合预测因子的曲线下面积进行比较。结果 病例组残余胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、残余胆固醇/HDL-C、LDL-C/HDL-C 明显高于对照组, 病例组高盐饮食人数、糖尿病患病人数也高于对照组, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 在校正性别、年龄(模型 1)因素后, 残余胆固醇、non-HDL-C、TG、TC、残余胆固醇/HDL-C、LDL-C/HDL-C 均为导致高血压前期患者发生 MACCE 的独立预测因子( $P < 0.01$ )。ROC 曲线分析残余胆固醇联合其他血脂指标预测高血压前期患者发生 MACCE 的 AUC 为 0.704, 而单用残余胆固醇或其他血脂指标预测高血压前期患者发生 MACCE 的 AUC 均小于联合预测因子的 AUC; 应用 DELONG 方法对联合预测因子的 AUC 与单独血脂指标的 AUC 进行比较发现, 除 non-HDL-C 显示临界阳性外, 其他 AUC 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 在高血压前期患者中, 残余胆固醇、LDL-C、non-HDL-C、TG、TC、残余胆固醇/HDL-C、LDL-C/HDL-C 为此类患者发生 MACCE 的独立危险因素; 残余胆固醇联合其他血脂指标构建的联合预测值对高血压前期患者发生 MACCE 具有更好的预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Predictive value of remnant cholesterol combined with traditional blood lipid parameters for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients with prehypertension

CHEN Yan<sup>1,2</sup>, WANG Zhaofeng<sup>3</sup>, XU Feng<sup>4</sup>, XU Qing<sup>1</sup>, ZHOU Qingzhi<sup>1</sup>, LÜ Zhibo<sup>1</sup>, CHEN Shengyue<sup>1</sup>, ZHAO Xin<sup>1,3</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine of the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116023, China; 2. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine of General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110016, China; 4. Department of Respiratory Medicine, the NO. 967 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Dalian, Liaoning 116021, China)

[KEY WORDS] remnant cholesterol; prehypertension; major adverse cardiovascular and cerebrovascular events;

[收稿日期] 2021-05-24

[修回日期] 2021-06-11

[基金项目] 科技部国家重点研发计划项目(2020YFC2004701)

[作者简介] 陈焱, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为高血压前期、冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管疾病, E-mail 为 604780228@qq.com。通信作者赵昕, 博士后, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病, E-mail 为 zx81830@163.com。

combined predictors

[**ABSTRACT**] **Aim** To evaluate whether remnant cholesterol combined with traditional blood lipid parameters can improve the predictive efficacy for major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in prehypertensive patients. **Methods** The clinical data of 421 prehypertensive patients who underwent coronary angiography for coronary heart disease or suspected coronary heart disease in General Hospital of Northern Theater Command from 2004 to 2014 were retrospectively analyzed, and various types of data before coronary angiography were recorded during hospitalization, including basic clinical baseline data such as age, gender, height, weight, blood lipids, and blood glucose. A total of 95 patients were included in the case group when they were readmitted due to MACCE during long-term follow-up (follow-up methods included but not limited to telephone, SMS, etc.); 200 patients with prehypertension but without MACCE in the concurrent cohort were selected as the control group. The differences in clinical baseline data between the two groups were analyzed and compared, multivariate Logistic regression analysis was performed for various lipid parameters to determine their OR, receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of various lipid parameters and combined predictors for MACCE in prehypertensive patients, and MEDCALC software was used to compare the area under the curve of traditional lipid parameters and combined predictors. **Results** The levels of remnant cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDLC), remnant cholesterol/HDL, and LDLC/HDL in the case group were significantly higher than those in the control group, and the number of patients with high-salt diet and diabetes in the case group were also higher than those in the control group, and the above differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that remnant cholesterol, non-HDLC, TG, TC, remnant cholesterol/HDL, and LDLC/HDL were all independent predictors of prehypertension patients after adjusting for gender and age factors ( $P < 0.01$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of remnant cholesterol combined with other lipid parameters in predicting the occurrence of MACCE in prehypertensive patients was 0.704, while the AUC of remnant cholesterol or other lipid parameters in predicting the occurrence of MACCE in prehypertensive patients was less than that of the combined predictor; comparison of the AUC of the combined predictor with the AUC of lipid parameters alone using the DELONG method revealed significant differences in other AUC except for non-HDLC ( $P = 0.054$ ), which showed borderline positivity ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** In prehypertensive patients, remnant cholesterol, LDLC, non-HDLC, TG, TC remnant cholesterol/HDL, and LDLC/HDL are independent risk factors for MACCE in such patients. The combined predictive value constructed by remnant cholesterol combined with other lipid parameters has a better predictive value for MACCE in prehypertensive patients.

欧洲动脉硬化协会(EAS)在2019年的血脂异常管理指南<sup>[1]</sup>中明确指出残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)应在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的二级预防中被重视,控制RC可以显著改善冠心病患者的临床预后。近年来的研究发现,尽管在积极控制低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的基础上,部分冠心病患者仍然有较高的发生主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)的风险。此外,一些LDLC水平正常的人群其日后仍有发生冠心病事件的风险。这提示单纯控制LDLC已经不能满足预防、改善、控制冠心病患者病情的需求,这表明除了非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDLC)、LDLC、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)等传统血脂危险因素以外,仍有其他导致冠状动脉粥样硬化性心脏病的残余风险未被控制<sup>[2]</sup>。Varbo等<sup>[3]</sup>通过对6万余人进行的前瞻性队列研究指出,RC与人体内低度炎症反应密切相关,且RC每升高1 mmol/L, C反

应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平就会随之升高37%,但LDLC却没有表现出这种效应。而炎症反应在动脉粥样硬化进展中扮演着重要角色,说明RC在加快冠心病病情进展方面确实发挥着一定作用。高血压前期患者虽然尚未达到高血压病的诊断标准,但此类患者的机体在整体上处于一个炎性状态的阶段<sup>[4]</sup>,这也是潜在的致动脉粥样硬化因素,而且高血压前期患者其日后发生高血压的风险也是较高的。所以关注此类患者的血脂水平可以在一定程度上预防MACCE的发生风险。本研究旨在通过RC与临床上传统血脂指标[non-HDLC、LDLC、TC、TG、LDLC/高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)、RC/HDL]联合预测提高对高血压前期患者发生MACCE的预测效能。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2004年—2014年于本院进行冠状

动脉造影检查的 421 例高血压前期患者的临床资料,记录患者首次入院进行冠状动脉造影检查时的各类数据,包括年龄、性别、身高、体质量、血脂、血糖等基本临床基线资料。患者出院后经长期随访[平均随访时间(44.6±23.8)个月],当其因 MACCE 再入院时则纳入病例组,共 95 例,选取同期队列中为高血压前期但未发生 MACCE 的患者 200 例作为对照组。入选标准:①否认高血压病史,诊断为高血压前期的患者;②入院时诊断为冠心病;③入院时行冠状动脉造影检查或冠状动脉介入治疗。排除标准:①病史资料不完全者;②严重肝肾功能不全、合并全身炎症性疾病、计划 3 个月内行非心脏外科手术的;③罹患高脂血症Ⅲ型、家族性混合型高脂血症、甲状腺功能减退、肾病综合征、Addison 病、柯兴综合征、异常球蛋白血症的患者;④既往长期使用利拉鲁肽、二十碳五烯酸乙酯的患者;⑤既往有冠状动脉血管重建史的患者。

## 1.2 资料收集与定义

收集的一般临床资料包括患者的性别、年龄、体质指数、冠心病家族史、日常食盐摄入量、糖尿病史、血糖水平、生活习惯(吸烟史、饮酒史)、冠状动脉造影结果等。所有病例组和对照组患者均在冠状动脉造影检查前清晨空腹抽肘静脉血送本院检验科检测。检测项目包括 HDLC、TG、TC、LDLC、RC、non-HDLC、RC/HDLC、LDLC/HDLC 均通过计算获得。2019 年欧洲动脉硬化协会(EAS)发布的血脂异常管理指南推荐 RC 的计算方法为  $RC = TC - (HDLC + LDLC)$ ,  $non-HDLC = TC - LDLC$ 。高血压前期定义:美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告将高血压前期定义为收缩压 120~139 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 80~89 mmHg;RC 定义:RC 为富含甘油单酯脂蛋白中的胆固醇含量。在研究中所计算的 RC 代表极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、36%~48% 的中间密度脂蛋白和脂蛋白(a)所含的部分胆固醇;MACCE 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、心绞痛发作并再次血运重建、脑卒中;吸烟史定义:平均每天吸烟至少 1 支,并且连续吸烟时间≥1 年,现仍在吸烟或入院时戒烟时间不足 1 个月者;饮酒史定义:每日饮酒量超过 75 g,每年饮酒时间超过 270 天,超过 5 年;高盐饮食定义:每日平均盐摄入量>6 g。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 MEDCALC 统计软件分析数

据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间数据比较采用  $t$  检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。存在差异的基线指标及血脂水平对病例组的影响采用 Logistic 回归进行分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估各类血脂指标对高血压前期患者发生 MACCE 的灵敏度及特异度。构建联合诊断预测模型,同样计算其 ROC 曲线下面积,评估其预测价值。采用 DELONG 法将联合预测模型与其他传统血脂指标的 ROC 曲线下面积进行比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

病例组患者的 RC、LDLC、TG、TC、non-HDLC、RC/HDLC 及 LDLC/HDLC 明显高于对照组,高盐饮食比例、糖尿病患病比例也高于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 1)。

表 1. 两组患者一般临床资料和实验室检查数据

Table 1. General clinical data and laboratory data of patients in the two groups

项目	对照组 (n=200)	病例组 (n=95)	P
年龄/岁	58.94±7.30	58.45±6.86	0.58
体质指数/(kg/m <sup>2</sup> )	24.44±2.86	25.13±3.03	0.06
RC/(mmol/L)	0.64±0.28	0.81±0.51	<0.01
LDLC/(mmol/L)	2.17±0.50	2.59±0.92	<0.01
TG/(mmol/L)	1.61±1.13	2.24±1.92	<0.01
TC/(mmol/L)	4.03±0.76	4.68±1.23	<0.01
non-HDLC/(mmol/L)	2.82±0.57	3.40±1.03	<0.01
RC/HDLC	0.57±0.30	0.74±0.67	<0.01
LDLC/HDLC	1.84±0.48	2.12±0.79	<0.01
HDLC/(mmol/L)	1.20±0.28	1.27±0.38	0.11
血糖/(mmol/L)	5.91±2.18	6.83±3.97	0.10
尿素氮/(mmol/L)	525.98±135.25	502.11±170.61	0.19
左室内径/mm	45.22±4.11	45.30±4.97	0.89
LVEF/%	0.65±0.64	0.64±0.74	0.16
男性/[例(%)]	120(60.00)	50(52.63)	0.23
吸烟/[例(%)]	89(44.50)	45(47.36)	0.64
饮酒/[例(%)]	26(13.00)	14(14.73)	0.68
高盐饮食/[例(%)]	94(47.00)	68(71.57)	<0.01
冠心病家族史/[例(%)]	49(24.50)	25(26.31)	0.73
糖尿病/[例(%)]	55(27.50)	42(44.21)	<0.01
PCI/[例(%)]	59(29.50)	35(36.84)	0.22
严重冠状动脉病变/[例(%)]	38(19.00)	23(24.21)	0.30
多支病变/[例(%)]	20(10.00)	29(30.52)	0.15

## 2.2 RC 和传统血脂指标预测高血压前期患者发生 MACCE 的比值比

在模型 1 的前提下, RC、LDLC、non-HDLc、TG、TC、RC/HDLc 及 LDLc/HDLc 均可作为高血压前期患者发生 MACCE 的独立预测因子(表 2)。

表 2. RC、LDLC、non-HDLc、TG、TC、RC/HDLc 及 LDLc/HDLc 预测高血压前期患者发生 MACCE 的比值比

Table 2. Odds ratio of RC, LDLc, non-HDLc, TG, TC, RC/HDLc and LDLc/HDLc in predicting MACCE in prehypertensive patients

变量	对照组	病例组	P
RC			
单因素 OR	1	3.136(1.579 ~ 6.231)	<0.01
模型 1	1	3.098(1.551 ~ 6.188)	<0.01
模型 2	1	3.023(1.433 ~ 6.375)	<0.01
LDLC			
单因素 OR	1	2.623(1.714 ~ 4.013)	<0.01
模型 1	1	2.627(1.713 ~ 4.029)	<0.01
模型 2	1	2.623(1.675 ~ 4.106)	<0.01
non-HDLc			
单因素 OR	1	2.784(1.900 ~ 4.077)	<0.01
模型 1	1	2.784(1.895 ~ 4.089)	<0.01
模型 2	1	2.751(1.843 ~ 4.107)	<0.01
TG			
单因素 OR	1	1.380(1.118 ~ 1.704)	<0.01
模型 1	1	1.377(1.116 ~ 1.701)	<0.01
模型 2	1	1.277(1.007 ~ 1.496)	<0.05
TC			
单因素 OR	1	2.097(1.548 ~ 2.839)	<0.01
模型 1	1	2.128(1.546 ~ 2.929)	<0.01
模型 2	1	2.091(1.552 ~ 2.819)	<0.01
RC/HDLc			
单因素 OR	1	2.235(1.279 ~ 3.905)	<0.01
模型 1	1	2.341(1.328 ~ 4.127)	<0.01
模型 2	1	2.067(1.129 ~ 3.782)	<0.05
LDLC/HDLc			
单因素 OR	1	2.063(1.362 ~ 3.124)	<0.01
模型 1	1	2.205(1.444 ~ 3.367)	<0.01
模型 2	1	2.022(1.281 ~ 3.092)	<0.01

注:模型 1 为校正性别和年龄;模型 2=模型 1+体质指数、糖尿病、吸烟、饮酒、冠心病家族史。

## 2.3 RC、传统血脂指标对高血压前期患者发生 MACCE 的预测

### 2.3.1 RC、传统血脂指标的 ROC 曲线分析

RC、LDLC、non-HDLc、TG、TC、RC/HDLc、LDLC/

LDLC、联合预测因子的 ROC 曲线下面积分别为 0.569、0.641、0.670、0.614、0.658、0.541、0.594、0.704。除 RC 与 RC/HDLc 以外,其余指标具有统计学意义( $P<0.05$ ;图 1)。

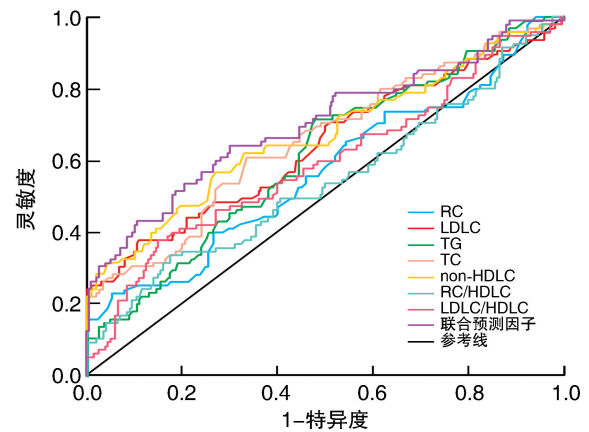


图 1. 联合预测因子及传统血脂指标的 ROC 曲线分析

Figure 1. ROC curve analysis of combined predictors and traditional blood lipid parameters

2.3.2 相关指标的 ROC 曲线下面积比较 将联合预测因子与传统血脂指标的 ROC 曲线下面积比较后发现,除与 non-HDLc 的曲线下面积差异无统计学意义外,其他均有统计学差异(表 3)。

表 3. 相关指标的 ROC 曲线下面积比较

Table 3. Comparison of area under ROC curve of relevant indicators

指标	面积差异	标准误差	95% CI	P
联合预测因子比 RC	0.135	0.039 3	0.057 ~ 0.212	<0.01
联合预测因子比 LDLc	0.062 3	0.027 0	0.009 ~ 0.115	<0.05
联合预测因子比 TG	0.089 4	0.038 3	0.014 ~ 0.165	<0.05
联合预测因子比 TC	0.045 6	0.023 0	0.000 5 ~ 0.090 6	<0.05
联合预测因子比 non-HDLc	0.034 0	0.017 7	-0.001 ~ 0.068 7	0.054
联合预测因子比 RC/HDLc	0.163	0.043 3	0.078 1 ~ 0.248	<0.01
联合预测因子比 LDLc/HDLc	0.110	0.035 6	0.040 ~ 0.180	<0.01

## 3 讨论

RC 无需通过实验室测量即可以计算的方式获



得,而且已经有研究表明这种计算所得的 RC 并不会影响其对心血管疾病的预测效能(尤其是当  $TG \geq 1.7 \text{ mmol/L}$  时,计算所得 RC 与实验室测量所得 RC 相等)<sup>[5]</sup>。这极大降低了获得 RC 这一指标所需要消耗的人力、财力资源,使其在临床中广泛应用具有可能性。既往研究表明 RC 在缺血性心脏病、外周动脉疾病、主动脉瓣狭窄等心血管疾病中发挥着重要作用<sup>[6-8]</sup>。本研究发现 RC、LDLC、non-HDLC、TC、TG、LDLC/HDLC、RC/HDLC 均为高血压前期患者发生 MACCE 的危险因素,在校正混杂因素后,上述指标仍然为高血压前期患者发生 MACCE 的独立危险因素。其中 RC 的 OR 值为 3.098(模型 1),在所有血脂指标中最高,这说明 RC 对高血压前期患者发生 MACCE 有着重要的作用。之所以会出现这种结果,一方面可能与高血压前期患者本身就处于炎症状态有关,另一方面也可能与 RC 致动脉粥样硬化作用有关<sup>[9]</sup>:①RC 也可以像 LDLC 那样进入动脉内膜,但是速度比 LDLC 慢。由于富含 TG 的脂蛋白体积较大,其进入容易被限制,当这些 TG 被分解后,其中的胆固醇便在内膜中蓄积,导致动脉粥样硬化。②值得注意的是,RC 被发现是血浆中主要的氧化脂蛋白,其不像 LDLC 那样需在体外进一步氧化,但又与 LDLC 同样具有促炎和促动脉粥样硬化的作用。③RC 能引起低度炎症的机制可能在于其残留物表面的脂蛋白脂肪酶导致游离脂肪酸、单酰甘油和其他分子的释放,这些分子都有可能局部损伤及炎症。④此外,高水平的 RC 可能与内皮损伤后的动脉壁炎症有关,持续的炎症刺激可能导致血管平滑肌细胞过度增殖及新生内膜增生。TG 和 RC 高度相关,但是两者不完全相同。TG 是临床上常见的指标,其升高可作为 RC 升高的标志物,临床诊疗过程中可通过 TG 水平来反应 RC 的高低。

本研究首次将 RC 与其他传统血脂指标结合构建联合预测模型来评估高血压前期患者发生 MACCE 的风险。尽管串联试验可以提高诊断的特异度,并联试验可以提高试验的灵敏度,但是联合预测因子并非传统的串联和并联试验。本研究通过联合诊断以二元 Logistic 回归模型建立 RC 与其他传统血脂指标的联合预测因子,绘制 ROC 曲线。结果发现预测因子的曲线下面积为 0.704,灵敏度为 64%,特异度为 70%,均优于单个血脂指标的预测效能。经 ROC 曲线分析后,联合预测因子的预测价值要比其他血脂指标单独的预测效能更佳。尽管在 MEDCALC 软件中对曲线下面积比较时发现预

测因子与 non-HDLC 的差异无统计学意义,但是其  $P$  值已经临界阳性( $P=0.054$ ),若在进一步增加样本量,其差异可能会具有统计学意义。

高血压前期患者整体处于炎症状态,而 RC 升高也会引起低度炎症反应。所以当高血压前期患者的 RC 升高时,应主动采取措施来控制 RC 水平,降低 MACCE 的发生风险。2019 年欧洲动脉硬化协会(EAS)所发布的血脂异常管理指南认为非空腹  $RC \geq 0.9 \text{ mmol/L}$  和空腹  $RC \geq 0.8 \text{ mmol/L}$  可视为异常<sup>[11]</sup>。既往研究表明,辛伐他汀联合依折麦布可以有效降低患者的 RC 水平且不会增加胆道结石的风险<sup>[10]</sup>。利拉鲁肽、二十碳五烯酸乙酯、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  调节剂也具有降低 RC 的效果。尽管目前临床上对于降低 RC 的治疗措施尚无统一论,但是当接诊到高血压前期且伴有 RC 异常升高的患者,应采取主动措施来控制此类患者的 RC 水平,这可以在一定程度上降低此类患者日后发生冠状动脉事件的风险。

以往一些研究认为冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生可能与 HDLC 水平过低有关<sup>[11-13]</sup>,因为 HDLC 为冠心病的保护因素。但之后的多项研究表明升高 HDLC 并未能降低心血管疾病的发生风险<sup>[14-16]</sup>。所以对于冠心病患者的临床治疗靶点依然主要放在降低 LDLC 上。正如之前所提到的那样,在一些 LDLC 水平控制较好的冠心病患者中,甚至是 LDLC 水平正常的人群中,其依然有发生严重冠状动脉病变的风险。尽管 non-HDLC 已经被写入到许多国家的共识和声明之中<sup>[17-19]</sup>,但是其中依然包括了 LDLC。所以 RC 的提出与发现是符合临床需求的,而且无论是在生理病理基础层面,还是在试验研究结论上,都证明了 RC 在冠心病中的致病作用。除此之外,本研究还把血脂比值也纳入联合诊断试验中,因为无论是 LDLC/HDLC 还是 RC/HDLC,都直接反应了致动脉粥样硬化因子 ApoB 与保护性因素 ApoA 的真实情况<sup>[20-21]</sup>,这比单纯的血脂指标更有价值。

本研究存在一定的局限性,首先由于病例对照研究类型的限制,其存在固有缺陷,无法得出由因到果的研究结论;其次,入组患者中有部分患者使用了他汀类药物,且无法准确收集到患者使用他汀类药物具体的剂型、使用时间、用量等信息,这可能会影响部分血脂指标的预测效能;最后,因样本量限制,本研究的一些结果呈现临界阳性,之后可进一步扩大样本量来明确。

本研究结果表明,在高血压前期患者中,RC、

LDLC、non-HDLC、TG、TC、RC/HDLC、LDLC/HDLC 为此类患者发生 MACCE 的独立危险因素;RC 联合其他血脂指标构建的联合预测值对高血压前期患者发生 MACCE 具有更好的预测价值。

#### [参考文献]

- [1] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [2] CHAPMAN M J, GINSBERG H N, AMARENCO P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1345-1361.
- [3] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation[J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1298-1309.
- [4] 游志刚, 黄琳, 姜醒华. 高血压前期血浆代谢组学特征分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(30): 93-97.
- [5] CHEN J, KUANG J, TANG X, et al. Comparison of calculated remnant lipoprotein cholesterol levels with levels directly measured by nuclear magnetic resonance[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 132.
- [6] HOOGEVEEN R C, GAUBATZ J W, SUN W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 1069-1077.
- [7] DURAN E K, ADAY A W, COOK N R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17): 2122-2135.
- [8] Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard B G. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: mendelian randomization in the Copenhagen general population study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2288-2299.
- [9] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [10] Ahmed O, Littmann K, Gustafsson U, et al. Ezetimibe in combination with simvastatin reduces remnant cholesterol without affecting biliary lipid concentrations in gallstone patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(24): e9876.
- [11] KUGIYAMA K, DOI H, TAKAZOE K, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1999, 99(22): 2858-2860.
- [12] EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(Suppl 1): S5-S20.
- [13] MANSIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Blood Press*, 2007, 16(3): 135-232.
- [14] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [15] MILLS E J, WU P, CHONG G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials[J]. *QJM*, 2011, 104(2): 109-124.
- [16] VARBO A, BENN M, NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3): 358-367.
- [17] ANDERSON T J, GREGOIRE J, HEGELE R A, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(2): 151-167.
- [18] RAY K K, KASTELEIN J J, BOEKHOLDT S M, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(15): 960-968.
- [19] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1: full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169.
- [20] ASZTALOS B F, ROHEIM P S, MILANI R L, et al. Distribution of ApoAII-containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(12): 2670-2676.
- [21] RIDKER P M, RIFAI N, COOK N R, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women[J]. *JAMA*, 2005, 294(3): 326-333.

(此文编辑 文玉珊)