

本文引用: 张韶辉, 苏强, 耿亚明, 等. 血浆残余胆固醇水平与青年冠心病的远期不良心血管事件有关[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1058-1066. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.007.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1058-09

血浆残余胆固醇水平与青年冠心病的远期不良心血管事件有关

张韶辉¹, 苏强², 耿亚明¹, 潘慧¹, 张扬¹, 苏兴¹, 张慧玲¹, 王建军¹

(1. 济宁医学院附属医院内科 山东省心脏疾病诊疗重点实验室, 山东省济宁市 272029;

2. 济宁医学院附属医院健康管理中心, 山东省济宁市 272029)

[摘要] [目的] 明确残余胆固醇(RC)与青年冠心病患者远期心血管风险的关系。[方法] 回顾性分析2013年5月—2015年11月住院行冠状动脉造影的冠心病患者3 200例,按照年龄分为三组:青年组(<45岁)、中年组(45~70岁)和老年组(≥70岁);根据RC水平分为高组和低组。统计分析主要不良心血管事件(MACE)的发生率。用KM法评估无MACE事件的生存率,Cox回归评价临床终点的预测因子。采用限制性立方样条(RCS)模型展示RC与MACE风险之间的剂量-效应关系。[结果] 完成随访3 112例,随访率为97.25%。其中青年组(<45岁)160例,中年组(45~70岁)2 390例,老年组(≥70岁)562例。随访时间中位数7.36年。其中864例(27.8%)经历了MACE事件。KM曲线显示,RC不是全年龄段冠心病患者远期发生MACE的预测因子($P>0.05$),也不是中年组和老年组的预测因子($P>0.05$);KM曲线和Cox回归发现,RC是青年冠心病患者远期发生MACE的独立预测因子,青年冠心病患者的RC每升高1 mmol/L其发生MACE的风险增加1.07倍($HR=2.07$, 95% CI:1.35~3.17, $P<0.01$);通过计算及验证,发现预测青年冠心病患者发生MACE的RC最佳截断值为0.94 mmol/L,RC>0.94 mmol/L的青年冠心病患者MACE风险增加1.98倍($HR=2.98$, 95% CI:1.41~6.32, $P<0.01$);反之,RC<0.94 mmol/L的青年冠心病患者MACE风险降低66%($HR=0.34$, 95% CI:0.16~0.71, $P<0.01$)。[结论] 高血浆RC水平是青年冠心病患者远期(7.36年)发生MACE的独立预测因子,该人群RC水平的最佳截断值为0.94 mmol/L,在此水平以下可使青年冠心病患者的MACE风险降低66%。

[关键词] 青年冠心病; 残余胆固醇; 主要不良心血管事件

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Elevated plasma remnant cholesterol associated with long-term adverse cardiovascular events in young patients with coronary artery disease

ZHANG Shaohui¹, SU Qiang², GENG Yaming¹, PAN Hui¹, ZHANG Yang¹, SU Xing¹, ZHANG Huiling¹, WANG Jianjun¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University & Shandong Provincial Key Laboratory of Cardiac Disease Diagnosis and Treatment, Jining, Shandong 272029, China; 2. Health Management Center, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong 272029, China)

[ABSTRACT] **Aim** To determine the relationship between remnant cholesterol (RC) and long-term cardiovascular risk in young patients with coronary artery disease (CAD). **Methods** 3 200 patients with CAD hospitalized from May 2013 to November 2015 were analyzed retrospectively. They were divided into three groups according to age: young group (<45 years old), middle-aged group (45~70 years old) and elderly group (≥70 years old); They are divided into high group and low group according to RC levels. The incidence of major adverse cardiovascular event (MACE) was statistically analyzed. KM method was used to evaluate the survival rate without MACE event, and Cox regression was used to evaluate the predictors of clinical endpoint. The dose-response relationship between RC and MACE risk was demonstrated using a restricted cubic spline (RCS) model. **Results** A total of 3 112 patients were followed up (97.25%), inclu-

[收稿日期] 2023-05-23

[修回日期] 2023-10-04

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS367)

[作者简介] 张韶辉,博士,副主任医师,研究方向为冠心病血运重建预后分析,E-mail:zhangshaohui9@sina.com。通信作者张慧玲,硕士,主任医师,研究方向为冠心病介入治疗,E-mail:jiningcardio@163.com。

ding 160 in young group, 2 390 in middle-aged group, and 562 in elderly group. The median follow-up time was 7.36 years. Among them, 864 cases (27.8%) experienced MACE events. KM curve showed that RC was not a predictor of long-term MACE in patients with CAD of all ages ($P>0.05$), nor was it a predictor of MACE in middle-aged and elderly groups ($P>0.05$). KM curve and Cox regression showed that RC was an independent predictor of long-term MACE in premature CAD patients, and the risk of MACE increased by 1.07 times for every 1 mmol/L increase in RC (HR=2.07, 95% CI: 1.35 ~ 3.17, $P<0.01$). Through calculation and verification, it was found that the optimal cutoff value of RC for predicting the occurrence of MACE in premature CAD patients was 0.94 mmol/L, and the risk of MACE in premature CAD patients with RC>0.94 mmol/L increased by 1.98 times (HR=2.98, 95% CI: 1.41 ~ 6.32, $P<0.01$); Conversely, the risk of MACE was reduced by 66% in premature CAD patients with RC<0.94 mmol/L (HR=0.34, 95% CI: 0.16 ~ 0.71, $P<0.01$). **Conclusion** RC is an independent predictor of long-term MACE occurrence in premature CAD patients (7.36 years). The optimal cutoff value of RC in this population is 0.94 mmol/L. Controlling RC below 0.94 mmol/L is able to reduce the risk of MACE by 66% in premature CAD patients.

[KEY WORDS] premature coronary artery disease; remnant cholesterol; major adverse cardiac events

血脂异常是冠心病的重要病因之一,也是导致心血管风险增加的一个关键因素^[1]。尽管降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的确切益处已经被讨论了几十年,但在 LDLC 很低的人群,仍发现显著的残余心血管风险^[2]。鉴于提升高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)的策略未能减少心血管事件^[3],最近的研究焦点已转向甘油三酯(triglyceride, TG)、富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL)和残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)^[4]。

RC 由残余乳糜微粒、极低密度脂蛋白胆固醇和中密度脂蛋白胆固醇组成。它可在血管内皮下聚集并被巨噬细胞和平滑肌细胞吸收,导致多种血管损伤,该过程可能涉及促炎反应、氧化应激、血小板聚集、内皮功能障碍、泡沫细胞形成和平滑肌细胞增殖^[5],这一过程与 LDLC 类似^[6]。遗传性 RC 升高与冠心病风险之间也存在因果关系^[7],最近研究证明 RC 水平无论是在一级预防的无冠心病个体中^[8]还是在二级预防的冠心病人群中^[9]都有较强的心血管风险预测能力,在对传统的危险因素和血脂指标进行调整后,这种相关性仍然显著,确立了 RC 水平对残余心血管风险的贡献^[10]。研究发现,早发急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)(≤ 40 岁)是以 TRL 升高为特征的脂质表型,RC 水平升高与早发 AMI 的不良预后密切相关^[11]。但 RC 水平升高对青年冠心病(亦称早发冠心病)远期预后的研究较少。本文研究了血浆 RC 水平对青年冠心病患者远期心血管结局的影响,探讨了 RC 水平是否有助于该特定人群的风险预测,并对具体控制目标值做了初步探讨。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为单中心回顾性队列研究。随机选取 2013 年 5 月—2015 年 11 月在济宁医学院附属医院心内科住院并诊断为冠心病的患者共 3 200 例。入选标准:①年龄 18~89 岁,男性或非妊娠女性;②符合 2012 年心血管疾病防治指南和共识的冠心病诊断标准^[12];③住院期间行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查。排除标准:①严重的心力衰竭,左心室射血分数 $<40\%$;②心脏瓣膜病、心肌炎和心肌病;③未加控制的心律失常,如持续性心房颤动等,起搏器置入术后;④合并严重肝、肾、肺疾病,感染,恶性肿瘤,严重贫血,甲状腺功能亢进症,自身免疫性疾病,慢性结缔组织病,术前 2 个月行大手术或发生外伤及烧伤等情况。本研究经过济宁医学院附属医院医学伦理委员会批准(批准号:2016C001)。

1.2 研究分组

RC 按公式计算:RC=总胆固醇(total cholesterol, TC)-(LDLC+HDLC),该计算公式被广泛应用,高可用性,成本低^[8,10,13-14]。将研究中 RC 大于第 75 百分位(>0.95 mmol/L)者定义为 RC 高组^[14-15],反之为 RC 低组。按照 WHO 标准并结合临床实践,将人群按照年龄分为三组:青年组(<45 岁)、中年组(45~70岁)和老年组(≥ 70 岁)。

1.3 冠状动脉造影检查及相关临床诊断定义

住院期间行 CAG 检查,依据患者冠状动脉病变情况决定是否行血运重建治疗,所有患者住院期间均采用规范的冠心病二级预防药物治疗,具体依据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[16]。使用

Syntax 网站(www.syntaxscore.com)对每一例患者的 CAG 结果进行 Syntax 评分^[17]。根据冠状动脉病变情况,由术者决定对部分患者行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉搭桥(coronary artery bypass grafting, CABG)治疗。合并高血压病、2 型糖尿病的患者均常规服用降压药或降血糖药物。根据 WHO 的定义和标准,吸烟史定义为每天吸卷烟 1 支以上,连续或累计 6 个月。高血压诊断标准为:未服用抗高血压药情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,或长期服用降压药物现阶段血压正常患者。糖尿病诊断标准为:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或长期服用降血糖药物血糖正常者。心力衰竭病史、急性心肌梗死病史、卒中病史均按照既往病历诊断资料研判。

1.4 主要不良心血管事件定义

主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)包括以下情况^[18]。(1)全因死亡:CAG 检查期间或随后治疗期间发生的任何死亡。(2)心源性猝死:急性症状发生后即刻或者 24 h 内发生的突然意识丧失,并且患者在随后 24 h 内仍然活着;需排除其他非心血管原因;对于在猝死后 24 h 内未被观察到存活的患者,记录为全因死亡。(3)非致死性心肌梗死:未导致死亡的心肌梗死。(4)非致死性卒中:未导致死亡的卒中。(5)靶病变血管重建(target lesion revascularization, TLR):靶病变的任何再次 PCI 治疗(包括靶病变近端和远端 5 mm 以内)或靶血管的 CABG 术(以治疗累及靶病变的再狭窄或其他并发症为目的)。(6)不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)的再住院:符合下列所有标准的事件。①在休息时发生的缺血性不适持续时间超过 10 min,或出现与运动能力逐渐下降有关的频繁发作;②在最近症状发生后 24 h 内发生非计划住院;③静息心电图出现新的或恶化的 ST 段或 T 波变化,或其他明显的诱发心肌缺血的证据。(7)心力衰竭再住院:符合下列所有标准的事件。①入院时初步诊断为心力衰竭;②患者住院时间至少长达 24 h;③患者出现新的或恶化的心力衰竭症状;④患者有新的或恶化的心力衰竭证据;⑤再入院至少接受心力衰竭药物治疗。

1.5 研究时间定义

通过医疗记录、门诊随访记录以及直接随访或电话随访患者本人或直系亲属获得临床随访信息(每 6 个月随访一次)。对于在研究期间发生 ≥ 2 次

MACE 的患者,只计算第 1 次 MACE 发生的时间。如果在同一时间发生两种 MACE,只选择最重的事件作为终点事件纳入分析(全因死亡>心源性猝死>非致命性卒中>非致命性心肌梗死>TLR>心力衰竭再住院>不稳定型心绞痛再住院)。研究起始时间定义为患者行 CAG 检查之时,研究终点为发生 MACE 之时或 2022 年 6 月 30 日。

1.6 临床资料收集和随访

收集入选患者的一般临床资料,包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、高血压、2 型糖尿病、不稳定型心绞痛或 AMI、Syntax 评分等。实验室检测参数包括 TC、TG、LDLC 和 HDLC 等;根据 Cockcroft-Gault 公式获得估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);RC 由公式计算获得。

1.7 数据质量保障和监察

研究设立临床试验数据管理人员,并具备《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)资质,按照研究方案的要求,在数据被录入数据库后,利用逻辑检验程序检查数据的有效性、一致性、缺失和正常值范围。

1.8 统计学方法

使用 R 语言(版本 4.0.2)进行统计分析。连续变量均以 Shapiro-Wilks 法进行正态分布检验。正态分布连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,三组比较采用 ANOVA 检验,组间两两比较采用 Tukey 法。非正态分布连续变量以中位数表示,采用 Kruskal-Wallis 检验,以 BH 校正。不连续变量采用计数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 或 Fisher 检验。采用 Kaplan-Meier 法(KM)评估无 MACE 事件的生存率,通过 Log-rank 检验评估其差异。通过 Cox 回归评价临床终点的预测因子,结果以风险比(hazard ratio, HR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。Survminer 包的 Surv_cutpoint()函数可以计算生存资料中连续自变量的最佳截断值,该方法基于 Log-rank 检验,使某点两侧的数据有最佳的差异性。随后用 KM 曲线和单因素 Cox 回归验证这一截断值。采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)模型展示 RC 与 HR 的自然对数之间的剂量-效应关系,这一过程由 rms 包来实现。统计中用到的主要 R 程序包为“car”“compareGroups”“gmodels”“ggplot2”“MASS”“psych”“rms”“survival”“survminer”等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征

本研究共入选患者 3 200 例,失访 88 例,完成随访 3 112 例,随访率为 97.25%。完成随访的患者根据年龄分为:青年组(<45 岁,160 例)、中年组(45~70 岁,2 390 例)和老年组(≥ 70 岁,562 例)。三组患者的心力衰竭病史、急性心肌梗死病史、

CABG 史、临床诊断[非 ST 段抬高型心肌梗死(non ST segment elevation myocardial infarction, NTSEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)]、住院期间行 CABG 手术以及实验室检测(TC、LDLC、空腹血糖)差异无统计学意义($P>0.05$)。青年组的男性居多,吸烟比例多,高血压病和 2 型糖尿病的比例少,RC 水平高于其他两组(均 $P<0.05$;表 1)。

表 1. 各年龄组患者基线特征比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics of patients in all age groups

项目	全人群 (<i>n</i> =3 112)	青年组 (<i>n</i> =160)	中年组 (<i>n</i> =2 390)	老年组 (<i>n</i> =562)	<i>P</i>
年龄/岁	60.40±9.49	40.40±3.58	58.60±6.45	73.80±3.17	<0.01
男性/[例(%)]	1 798(57.78)	135(84.38)	1 356(56.74)	307(54.63)	<0.01
BMI/(kg/m ²)	24.70±3.71	25.00±4.32	24.70±3.64	24.30±3.80	0.02
吸烟/[例(%)]	1 421(45.66)	95(59.38)	1 084(45.36)	242(43.06)	<0.01
收缩压/mmHg	135.0±20.1	131.0±17.5	135.0±19.8	140.0±21.5	<0.01
舒张压/mmHg	80.6±12.8	82.5±14.7	81.1±12.6	77.7±12.6	<0.01
高血压病/[例(%)]	1 664(53.47)	58(36.25)	1 258(52.64)	348(61.92)	<0.01
2 型糖尿病/[例(%)]	654(21.02)	20(12.50)	499(20.88)	135(24.02)	<0.01
心力衰竭病史/[例(%)]	80(2.57)	3(1.88)	56(2.34)	21(3.74)	0.17
急性心肌梗死病史/[例(%)]	188(6.04)	8(5.00)	146(6.11)	34(6.05)	0.85
卒中病史/[例(%)]	316(10.15)	1(0.62)	224(9.37)	91(16.19)	<0.01
冠状动脉支架置入史/[例(%)]	287(9.22)	5(3.12)	221(9.25)	61(10.85)	0.01
CABG 史/[例(%)]	7(0.22)	0(0.00)	4(0.17)	3(0.53)	0.22
临床诊断/[例(%)]					
UA	2 357(76.32)	103(64.38)	1 801(75.36)	453(80.60)	<0.01
NSTEMI	85(2.73)	5(3.12)	58(2.43)	22(3.91)	0.12
STEMI	339(10.89)	26(16.25)	251(10.50)	62(11.03)	0.08
Syntax 评分/分	9(2,18)	5(0,12)	8(2,17)	13(7,22)	<0.01
住院期间治疗/[例(%)]					
单纯药物治疗	1 785(57.36)	96(60.00)	1 393(58.28)	296(52.67)	0.04
PCI	1 018(32.71)	55(34.38)	752(31.46)	211(37.54)	0.02
CABG	315(10.12)	9(5.62)	247(10.33)	59(10.50)	0.15
药物治疗/[例(%)]					
阿司匹林	2 968(95.37)	146(91.25)	2 275(95.19)	547(97.33)	<0.01
氯吡格雷	2 298(73.84)	97(60.62)	1 734(72.55)	467(83.10)	<0.01
β 受体阻滞剂	2 254(72.43)	129(80.62)	1 733(72.51)	392(69.75)	0.03
他汀类	2 665(85.64)	114(71.25)	2 049(85.73)	502(89.32)	<0.01
TC/(mmol/L)	4.55±1.02	4.51±0.97	4.57±1.04	4.49±0.98	0.21
TG/(mmol/L)	1.31(0.93,1.89)	1.66(1.12,2.53)	1.32(0.94,1.90)	1.18(0.84,1.69)	<0.01
LDLC/(mmol/L)	2.61±0.80	2.50±0.77	2.62±0.82	2.60±0.74	0.17
HDLC/(mmol/L)	1.16±0.29	1.10±0.30	1.17±0.28	1.18±0.29	<0.01
空腹血糖/(mmol/L)	5.91±2.06	5.78±1.91	5.93±2.07	5.88±2.05	0.62
谷丙转氨酶/(U/L)	22.8(16.7,34.6)	30.0(21.3,47.1)	23.0(17.0,35.0)	20.1(14.9,29.5)	<0.01
尿酸/(mmol/L)	17.9±5.1	19.1±5.7	17.9±5.0	17.6±5.3	<0.01
肌酐/(mmol/L)	5.5±1.7	5.7±1.2	5.4±1.6	5.8±1.8	<0.01
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	104.0±35.5	140.0±64.0	108.0±31.4	79.2±24.4	<0.01
RC/(mmol/L)	0.68(0.46,0.95)	0.84(0.52,1.18)	0.68(0.46,0.96)	0.64(0.42,0.87)	<0.01

2.2 临床结局

研究共完成随访 3 112 例,随访时间中位数 7.36 年(2 685 天),最长随访 9.17 年(3 347 天)。其中 864 例(27.8%)经历了 MACE 事件。三组间不稳定型心绞痛再住院、非致死性心肌梗死、TLR、心源性猝死的发生率差异无统计学意义($P>0.05$);心力衰竭再住院、非致死性卒中、全因死亡和总 MACE 发生率有统计学差异($P<0.05$),青年组的这四项目标发生率均低于其余两组(表 2)。

2.3 各年龄段冠心病患者生存率分析

以全人群 RC 的第 75 百分位(0.95 mmol/L)将所有患者分为 RC 高组和 RC 低组。KM 曲线显示,全人群时,RC 高组与 RC 低组间的无 MACE 事件生存率无统计学差异($P=0.24$)。在亚组分析中,仅在青年组,RC 高、低组间的无 MACE 事件生存率差异有统计学意义($P<0.01$);而在中年组和老年组中,无 MACE 事件生存率差异均无统计学意义($P>0.05$;图 1)。也就是说,血浆 RC 升高是预测青年人群发生 MACE 的指标,但在全人群、中年组和老年组中均没有这种预测能力。

表 2. 随访期间各年龄组的 MACE 发生情况

Table 2. MACE occurrence in all age groups during follow-up

单位:例(%)

不良心血管事件	全人群($n=3\ 112$)	青年组($n=160$)	中年组($n=2\ 390$)	老年组($n=562$)	P
不稳定型心绞痛再住院	626 (20.12)	25 (15.62)	479 (20.04)	122 (21.71)	0.23
心力衰竭再住院	44 (1.41)	1 (0.62)	28 (1.17)	15 (2.67)	0.03
非致死性心肌梗死	33 (1.06)	2 (1.25)	26 (1.09)	5 (0.89)	0.79
TLR	56 (1.80)	0 (0.00)	48 (2.01)	8 (1.42)	0.13
心源性猝死	9 (0.29)	0 (0.00)	6 (0.25)	3 (0.53)	0.51
非致死性卒中	72 (2.31)	1 (0.62)	45 (1.88)	26 (4.63)	<0.01
全因死亡	24 (0.77)	0 (0.00)	13 (0.54)	11 (1.96)	<0.01
总 MACE	864 (27.76)	29 (18.12)	645 (26.99)	190 (33.81)	<0.01

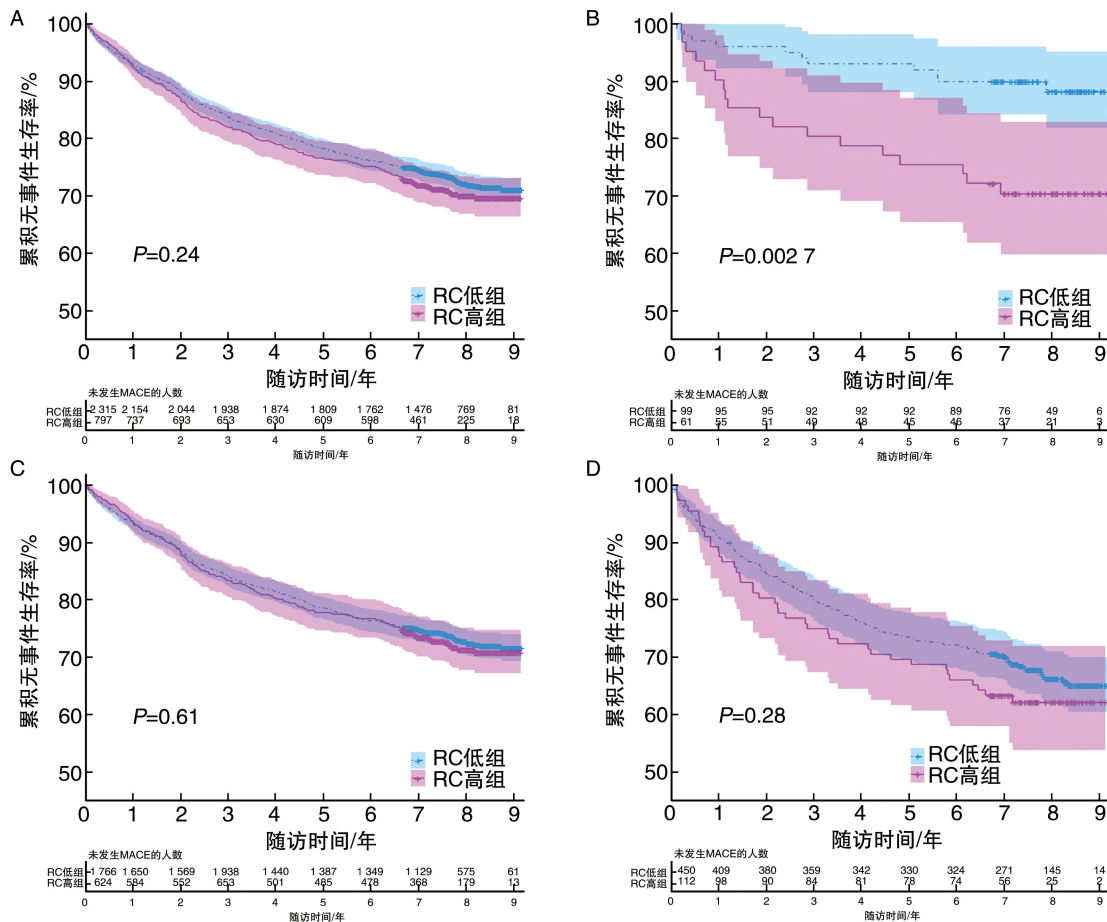


图 1. KM 曲线评估 RC 高、低组间无 MACE 生存率

A 为全人群, B 为青年组, C 为中年组, D 为老年组。

Figure 1. KM curve evaluation of MACE-free survival rate between high RC group and low RC group

2.4 青年组发生 MACE 的单因素和多因素 Cox 回归分析

鉴于 KM 曲线提示血浆 RC 升高仅能预测青年人群的 MACE 事件,本研究进一步分析了 RC 在青年组中的作用。在青年组的单因素 Cox 回归分析中,BMI、Syntax 评分、TG 和 RC 均与 MACE 相关 ($P < 0.05$;表 3)。多因素 Cox 回归在调整了年龄、性别、BMI、吸烟、高血压病、2 型糖尿病、TG、LDLC、HDLC 后发现,只有 Syntax 评分和 RC 是该人群发生 MACE 的独立预测因子 ($P < 0.05$)。青年冠心病患者的 RC 每升高 1 mmol/L 其发生 MACE 的风险增加 1.07 倍 ($HR = 2.07, 95\% CI: 1.35 \sim 3.17, P < 0.01$;表 3)。

表 3. 青年组 MACE 危险因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 3. Univariate and multifactorial Cox regression of MACE risk factors in young group

指标	单因素 Cox 回归		多因素 Cox 回归	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	1.02 (0.92 ~ 1.13)	0.75	1.04 (0.93 ~ 1.17)	0.52
性别(男)	1.17 (0.41 ~ 3.35)	0.78	0.42 (0.10 ~ 1.73)	0.23
BMI	1.08 (1.00 ~ 1.15)	0.04	1.05 (0.97 ~ 1.15)	0.25
吸烟	2.32 (0.99 ~ 5.44)	0.05	2.27 (0.69 ~ 7.40)	0.18
高血压病	1.71 (0.82 ~ 3.54)	0.15	1.32 (0.57 ~ 3.06)	0.52
2 型糖尿病	1.53 (0.58 ~ 4.01)	0.39	0.79 (0.24 ~ 2.64)	0.70
Syntax 评分	1.06 (1.02 ~ 1.09)	<0.01	1.06 (1.03 ~ 1.09)	<0.01
TG	1.14 (1.04 ~ 1.26)	0.01	0.99 (0.78 ~ 1.27)	0.97
LDLC	0.71 (0.42 ~ 1.21)	0.21	0.72 (0.44 ~ 1.20)	0.21
HDLC	0.32 (0.08 ~ 1.31)	0.11	1.82 (0.41 ~ 8.09)	0.43
RC	1.93 (1.29 ~ 2.90)	<0.01	2.07 (1.35 ~ 3.17)	<0.01

2.5 基于 KM 曲线获取 RC 的最佳截断值

图 1 是经验性的以全人群 RC 的第 75 百分位数(0.95 mmol/L)为截断值,而青年组血浆 RC 水平的第 75 百分位数为 1.18 mmol/L。这里要借助统计学的办法,寻找青年组冠心病患者 RC 的最佳截

断值。Survminer 包的 surv_cutpoint() 函数可以计算生存资料中连续自变量的最佳截断值。通过计算发现,预测青年组冠心病患者发生 MACE 的血浆 RC 水平最佳截断值为 0.94 mmol/L(图 2)。

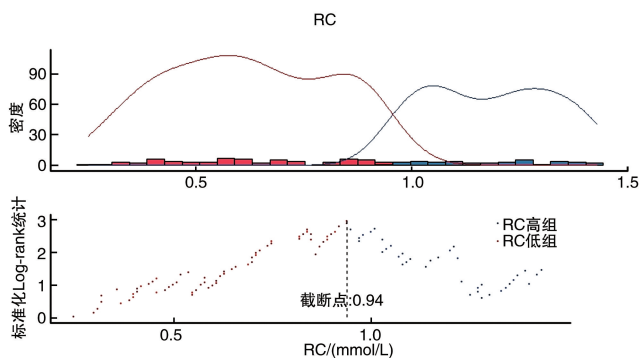


图 2. surv_cutpoint() 函数计算 RC 的最佳截断值
Figure 2. The surv_cutpoint() function evaluates the best cutoff value for RC

2.6 KM 曲线和单因素 Cox 回归验证双重验证截断值

为了进一步检验青年组 RC 的截断值 0.94 mmol/L,进行了 KM 曲线和单因素 Cox 回归验证。KM 曲线提示该截断值可以区分该组患者的 MACE 风险 ($P < 0.01$;图 3)。单因素 Cox 回归提示,血浆 RC 水平 > 0.94 mmol/L 的青年冠心病患者 MACE 风险增加 1.98 倍 ($HR = 2.98, 95\% CI: 1.41 \sim 6.32, P < 0.01$);反之,RC 水平 < 0.94 mmol/L 的青年冠心病患者 MACE 风险降低 66% ($HR = 0.34, 95\% CI: 0.16 \sim 0.71, P < 0.01$)。

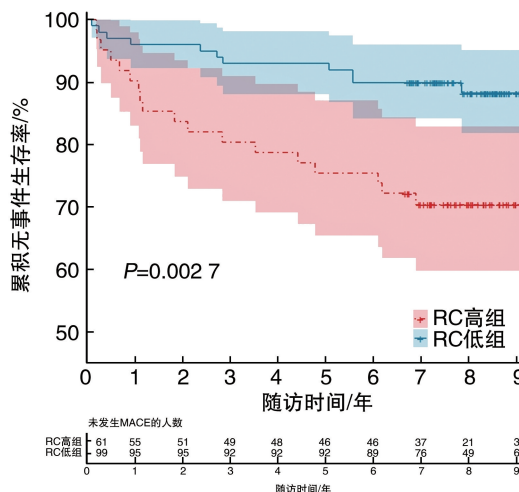


图 3. RC 以截断值 0.94 mmol/L 分组后无 MACE 生存率比较(KM 曲线)

Figure 3. Comparison of MACE-free survival rate after RC grouping with a cutoff of 0.94 mmol/L (KM curve)

2.7 限制性立方样条描述 RC 与 MACE 风险之间的关系

在 Cox 回归模型中加入限制性立方样条 (restricted cubic spline, RCS) 可以描述自变量与因变量之间的剂量-效应关系^[19]。因此,我们使用 RCS 评估青年冠心病患者 RC 水平与发生 MACE 风险的线性假设关系,发现在预测 RC 水平达到 0.94 mmol/L 之前, MACE 风险 (lnHR) 呈非线性 ($P_{\text{Nonlinear}} < 0.05$),之后开始呈线性增加(图4)。由于该青年组中没有 RC = 0.94 mmol/L 的患者,但观察到 RC = 0.95 mmol/L 的患者对应 MACE 的 HR = 1.44 (95% CI: 0.83 ~ 2.49)。

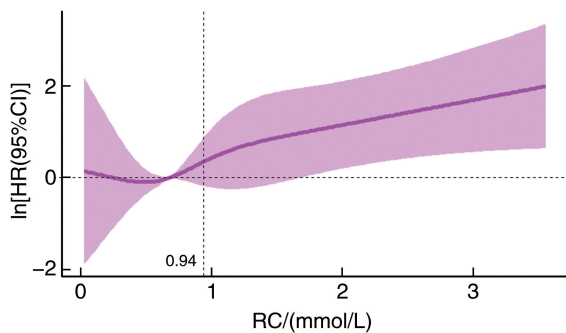


图4. 限制性立方样条展示 RC 与青年冠心病发生 MACE 的剂量-效应关系

Figure 4. RCS demonstrate the dose-response relationship between RC and MACE in patients with premature coronary artery disease

3 讨论

本研究主要观察了血浆 RC 水平与青年冠心病患者远期心血管风险的关系。研究主要发现如下: (1) 血浆 RC 水平不是全年龄段冠心病患者远期 (7.36 年) 发生 MACE 的独立预测因子 ($P = 0.24$); (2) 高血浆 RC 水平是青年冠心病患者远期 (7.36 年) 发生 MACE 的独立预测因子; 青年冠心病患者的 RC 水平每升高 1 mmol/L 其发生 MACE 的风险增加 1.07 倍 (HR = 2.07, 95% CI: 1.35 ~ 3.17, $P < 0.01$)。 (3) 预测青年冠心病患者发生 MACE 的血浆 RC 浓度最佳截断值为 0.94 mmol/L; RC > 0.94 mmol/L 的青年冠心病患者 MACE 风险增加 1.98 倍 (HR = 2.98, 95% CI: 1.41 ~ 6.32, $P < 0.01$); 反之, RC < 0.94 mmol/L 的青年冠心病患者 MACE 风险降低 66% (HR = 0.34, 95% CI: 0.16 ~ 0.71, $P < 0.01$)。

早发冠心病 (青年冠心病) 是冠心病的特殊形式,目前尚缺乏统一的年龄定义,大多数研究将 45

岁或 55 岁作为年龄截断值,部分研究将 65 岁作为截断值^[20]。美国杜克大学的研究^[21]显示,早发冠心病 (<50 岁) 患者在 10 年内至少有 52.9% 发生 1 次 MACE, 18.6% 发生 2 次 MACE, 7.9% 发生 3 次 MACE, 20.9% 的患者发生死亡。ACTION 研究^[22]发现早发冠心病 (<45 岁) 患者即便及时接受冠状动脉血运重建和冠心病二级预防治疗,再次发生心血管事件和死亡的风险均较高,男性、吸烟、有冠心病或高胆固醇血症家族史是发生 MACE 的危险因素,在 20 年的随访中,30% 再次发生了心血管事件,其中大多数为非致死性急性心肌梗死,且以新的冠状动脉病变导致为主。早发急性心肌梗死相对少见,但潜在的长期发病率和相关的高经济负担使其成为一个重要的临床问题。2018 年发表的 YOUNG-MI 注册研究^[23]发现,血脂异常、吸烟和高血压是早发急性心肌梗死 (<50 岁) 的主要危险因素,其中以血脂异常最为重要。意大利早发心肌梗死遗传学研究^[24]共纳入 2 000 例早发急性心肌梗死 (<45 岁) 患者,在长达 19.9 年的随访中有超 1/3 的患者发生了不良心血管事件。美国心脏协会的最新报告^[20]显示,与老年患者相比,青年阻塞性急性心肌梗死患者吸烟史、血脂紊乱和早发冠心病家族史的比例更高,而糖尿病和高血压共患率较低。超过 50% 的早发冠心病患者有家族性血脂异常。

理想的血脂水平对于降低早发心血管相关风险非常重要,20 岁时改变生活方式可能会在 30 年后改变动脉粥样硬化的概率^[25]。目前 LDLC 仍是冠心病风险和治疗评估的主要靶点,非高密度脂蛋白 (non-high density lipoprotein, non-HDL) 或载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 是次要靶点^[1]。然而,这种策略在青年患者中的有用性仍存在争议。目前使用的心血管风险评估工具是重度年龄加权的,已经证明低估了青中年人群的心血管风险^[26],当前指南也并未反映出必要的脂质表型差异。Winter 等^[11]在调查了 102 例 AMI 幸存者 (<40 岁) 后发现,早发 AMI 是以 TRL 升高为特征的脂质表型,RC 与早发 AMI 的不良预后密切相关,RC 是发生 MACE 的强危险因素 (HR = 1.94, 95% CI: 1.30 ~ 2.99, $P = 0.001$), 而 LDLC 和 HDLC 对心血管结局没有显著影响。

鉴于 RC 在动脉粥样硬化形成中的作用,在遗传学和观察性研究中发现其与心血管风险的关系也就不足为奇了。丹麦哥本哈根一般人群研究 (CGPS) 发现,RC 水平增加 1 mmol/L 与缺血性心脏病的风险增加 2.8 倍相关^[13]; 西班牙 PREDIMED 临床研究分析^[14]发现,即使 LDLC 已经达标 (<2.59 mmol/L), 对于 RC \geq 300 mg/L (0.78 mmol/L)

的个体仍存在较高的 MACE 风险。本研究中青年组的 RC 高于其他年龄组,这与安贞医院的一项研究相近(RC 与年龄呈负相关, $r = -0.071$, $P < 0.01$)^[27]。丹麦哥本哈根一般人群研究(CGPS)^[28]的另一项分析发现,RC ≥ 1.5 mmol/L 的个体更年轻,男性更多。东北农村心血管健康研究(NCRCHS)^[29]是一项在辽宁省 3 个县(大洼、彰武、辽阳)农村开展的前瞻性队列研究,纳入 11 956 例 35 岁以上常住居民,平均随访 4.66 年,在 RCS 模型中,RC 与冠心病之间存在非线性关联,风险在 0.84 mmol/L 的 RC 之前相对平稳,之后迅速增加。研究发现年龄在 35 ~ 65 岁、RC 水平 > 0.83 mmol/L 的参与者患心血管疾病的风险增加,对于青、中年人群及糖尿病者,RC 可能成为降低 LDLC 后降低心血管风险干预的重要目标。

目前,控制 RC 来减少心血管风险的干预起点和目标值仍不清楚。由于研究人群和目的不同,目前各个研究团队所用截断值取值方法也不同,北京阜外医院的一项研究以 RC 的中位数(0.49 mmol/L)进行分组^[10];中国医科大学第一医院的一项研究以 RC 的 33% 和 66% 分位数分为三组^[29];北京安贞医院的一项研究^[15]和西班牙 PREDIMED 研究^[14]均使用了 RC 的 75% 分位数(0.79 mmol/L 和 0.78 mmol/L)作为截断值;另外有研究使用与 LDLC 临床切点(1.8 ~ 2.6 mmol/L)对应的等效人群百分位数来确定 RC 的截断值^[8,30]。本研究以全人群 RC 的第 75 百分位数(0.95 mmol/L)为截断值;而在讨论青年组冠心病患者 RC 的最佳截断值时则使用了 R 语言的 `surv_cutpoint()` 函数,该方法基于 Log-rank 检验,并用 KM 曲线和单因素 Cox 回归验证了该截断值(0.94 mmol/L)。结果发现,青年冠心病患者的 RC < 0.94 mmol/L 可使其远期 MACE 风险降低 66%。据此,青年冠心病患者的 RC 控制目标可以考虑设定为 < 0.94 mmol/L。

随着进入靶向降脂治疗的新时代,除了 LDLC 相关风险外,识别 RC 相关的残余心血管风险也具有临床意义。最近的研究表明,在 RC 水平较高的患者中,强化降脂治疗具有额外的心血管益处^[31]。从目前的数据可以推断,在不适合他汀类药物治疗或已经接受中、高剂量他汀类药物治疗的一级预防高危受试者中,以 TG 或 RC 衡量的残余心血管风险治疗可能比进一步降低 LDLC 更有益^[7,31]。此外,在二级预防中将 RC 水平降低 320 mg/L(0.83 mmol/L)可将复发性 MACE 减少 20%^[28]。这些证据提示 RC 可能成为 LDLC 达标后再强化治疗和改善预后的重要靶点。

本研究同时也存在一些局限性。首先,这是一项单中心回顾性研究,虽然临床信息、手术数据和实验室数据已经尽力全面收集,但样本量和 MACE 事件数量有限,并且由于回顾性研究的自身局限,随机选取(而不是连续登记)患者并且部分失访可能导致选择性偏倚及 MACE 估计失真,未来需要多中心、大样本研究和随机对照试验进行验证。第二,本研究青年组的定义为 < 45 岁,这与众多相关研究一致^[22,24],但也应注意到有部分研究定义为 ≤ 40 岁^[11]或 < 50 岁^[21,23],与之进行比较时需注意到这一点。第三,本研究采用的是公式计算的 RC 水平而不是直接测量,与直接测量相比,计算的 RC 浓度可能高估了它的价值^[32],但鉴于经济方便和耗时少的特点,目前大多数研究仍采用计算的 RC 浓度^[8,10,13-15,29,30,33],并且研究发现二者具有相似的 MACE 风险可信度^[34],计算的 RC 浓度可能有利于现实临床实践中的预后和治疗决策。此外,本研究仅在基线时评估了 RC 水平,但治疗后的 RC 水平及其变化模式可能更有临床意义。第四,院内药物方案的差异、PCI 和 CABG 手术决策,院外长期随访中的不规律服药、院外发生严重感染、外伤等也会影响调查结果并引起偏倚,需要精心设计的随机对照试验来解决这些问题。此外,由于在回顾性资料中未能准确区分心血管死亡,研究中用全因死亡作为替代终点。当然,为了尽量减少非心血管死亡对结果的影响,我们已将严重肝肾功能障碍和恶性肿瘤患者排除在研究之外。

[参考文献]

- [1] Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 140-205.
- [2] WONG N D, ZHAO Y L, QUEK R G W, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(5): 1223-1233.
- [3] LANDRAY M J, HAYNES R, HOPEWELL J C, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.
- [4] LAWLER P R, AKINKUOLIE A O, CHU A Y, et al. Atherogenic lipoprotein determinants of cardiovascular disease and residual risk among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e005549.
- [5] CHAIT A, GINSBERG H N, VAISAR T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease[J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 508-516.
- [6] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-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.
- [7] JØRGENSEN A B, FRIKKE-SCHMIDT R, WEST A S, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1826-1833.
- [8] QUISPE R, MARTIN S S, MICHOS E D, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB; a primary prevention study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4324-4332.
- [9] ELSHAZLY M B, MANI P, NISSEN S, et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(10): 1091-1100.
- [10] GAO S D, XU H B, MA W J, et al. Remnant cholesterol predicts risk of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(10): e024366.
- [11] WINTER M P, WIESBAUER F, BLESSBERGER H, et al. Lipid profile and long-term outcome in premature myocardial infarction [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(10): e13008.
- [12] 中华医学会心血管病学分会. 心血管疾病防治指南和共识-2012[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
Cardiovascular Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines and consensus for the prevention and treatment of cardiovascular diseases-2012[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2012.
- [13] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-HANSEN A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436.
- [14] CASTAÑER O, PINTÓ X, SUBIRANA I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2712-2724.
- [15] SHAO Q Y, YANG Z Q, WANG Y F, et al. Elevated remnant cholesterol is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(12): 1808-1822.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4): 271-277.
Interventional Cardiology Group of Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for percutaneous coronary intervention 2012 (simplified)[J]. *Chin J Cardiol*, 2012(4): 271-277.
- [17] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [18] HICKS K A, MAHAFFEY K W, MEHRAN R, et al. 2017 cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials[J]. *Circulation*, 2018, 137(9): 961-972.
- [19] 魏源, 周锦辉, 张振伟, 等. 限制性立方样条在Cox比例风险回归模型中的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(10): 1169-1173.
WEI Y, ZHOU J H, ZHANG Z W, et al. et al. Application of restricted cube spline in Cox regression model[J]. *Chin J Pre Med*, 2020, 54(10): 1169-1173.
- [20] RALLIDIS L S, XENOGIANNIS I, BRILAKIS E S, et al. Causes, angiographic characteristics, and management of premature myocardial infarction; JACC State-of-the-Art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(24): 2431-2449.
- [21] ZEITOUNI M, CLARE R M, CHISWELL K, et al. Risk factor burden and long-term prognosis of patients with premature coronary artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(24): e017712.
- [22] COLLET J P, ZEITOUNI M, PROCOPI N, et al. Long-term evolution of premature coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(15): 1868-1878.
- [23] SINGH A, COLLINS B L, GUPTA A, et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: partners young-MI registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 292-302.
- [24] ARDISSINO M, NELSON A J, MAGLIETTA G, et al. Sex-related differences in long-term outcomes after early-onset myocardial infarction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 863811.
- [25] SPRING B, MOLLER A C, COLANGELO L A, et al. Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults: coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study [J]. *Circulation*, 2014, 130(1): 10-17.
- [26] GARSHICK M S, VAIDEAN G D, VANI A, et al. Cardiovascular risk factor control and lifestyle factors in young to middle-aged adults with newly diagnosed obstructive coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2019, 142(2): 83-90.
- [27] KEXIN W, YAODONG D, WEN G, et al. Association of increased remnant cholesterol and the risk of coronary artery disease: a retrospective study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 740596.
- [28] LANGSTED A, MADSEN C M, NORDESTGAARD B G. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk [J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1): 116-127.
- [29] CHEN Y L, LI G X, GUO X F, et al. The effects of calculated remnant-like particle cholesterol on incident cardiovascular disease: insights from a general Chinese population[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 3388.
- [30] FU L Y, TAI S, SUN J X, et al. Remnant cholesterol and its visit-to-visit variability predict cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the ACCORD cohort[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(9): 2136-2143.
- [31] VALLEJO-VAZ A J, FAYYAD R, BOEKHOLDT S M, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial[J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 770-781.
- [32] VARBO A, FREIBERG J J, NORDESTGAARD B G. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90 000 individuals from the general population[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(3): 533-543.
- [33] 陈焱, 徐清, 周庆志, 等. 残余胆固醇与心血管疾病风险的研究现状[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(7): 640-644.
CHEN Y, XU Q, ZHOU Q Z, et al. et al research status of remnant cholesterol and cardiovascular disease risk[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(7): 640-644.
- [34] CAO Y X, ZHANG H W, JIN J L, et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 104.
(此文编辑 许雪梅)