

本文引用: 李丽楠, 贾璐, 班新全, 等. 血浆残余胆固醇水平与更年期女性冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(2): 122-128. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.02.004.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-02-0122-07

血浆残余胆固醇水平与更年期女性冠心病的相关性

李丽楠^{1,2}, 贾璐², 班新全², 杨燕茹², 何伟², 王卯²

1. 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 2. 昌吉回族自治州人民医院心内二科, 新疆昌吉市 831100

[摘要] [目的] 探讨血浆残余胆固醇(RC)水平与更年期女性冠心病(CAD)的相关性及其临床价值。[方法] 回顾性纳入2020年1月—2023年12月于昌吉回族自治州人民医院行冠状动脉造影的654例更年期女性, 根据造影结果分为CAD组($n=476$)与非CAD组($n=178$);以RC水平中位数(0.37 mmol/L)为界值进行分组, 采用多因素Logistic回归分析探究RC水平与CAD的关联, 通过ROC曲线评估其预测效能, 并进行亚组分析及交互作用检验。[结果] CAD组RC水平显著高于非CAD组($P<0.001$), 校正传统危险因素后, 高RC水平仍是CAD的独立危险因素($OR=1.884, 95\% CI: 1.081 \sim 3.285, P=0.025$)。RC水平、2型糖尿病、高血压单项指标的AUC值分别为 $0.556, 0.572, 0.602$;将三者联合分析时, AUC值提升至 $0.654 (95\% CI: 0.608 \sim 0.700, P<0.001)$ 。RC水平与脂蛋白(a)水平(≥ 300 mg/L)存在显著交互作用($P<0.05$), 高RC+高脂蛋白(a)亚组风险较高;在低密度脂蛋白胆固醇(LDLC) ≥ 2.6 mmol/L、他汀治疗亚组中, RC水平显著升高(均 $P<0.05$)。[结论] 高RC水平是更年期女性CAD的独立危险因素, 与脂蛋白(a)存在协同致病效应。RC水平联合2型糖尿病和高血压可优化更年期女性CAD风险预测, 为实现该群体的危险再分层提供了新思路。

[关键词] 残余胆固醇; 低密度脂蛋白胆固醇; 冠心病; 脂蛋白(a); 更年期

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The association between plasma remnant cholesterol level and coronary artery disease in menopausal women

LI Linan^{1,2}, JIA Lu², BAN Xingquan², YANG Yanru², HE Wei², WANG Mao²

1. State Key Laboratory of Etiology and Prevention of High-Incidence Diseases in Central Asia, Ministry of Education and Provincial Government Co-construction, 2. Second Department of Cardiology, Changji Hui Autonomous Prefecture People's Hospital, Changji, Xinjiang 831100, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between plasma remnant cholesterol (RC) level and coronary artery disease (CAD) in menopausal women and evaluate its clinical value. **Methods** In this retrospective study, 654 menopausal women who underwent coronary angiography at Changji Hui Autonomous Prefecture People's Hospital between January 2020 and December 2023 were included. Based on angiographic findings, participants were categorized into CAD group ($n=476$) and non-CAD group ($n=178$). Participants were stratified using the median RC level (0.37 mmol/L) as the cut-off value. Multivariable Logistic regression was used to assess the relationship between RC level and CAD, and ROC curves were generated to evaluate predictive performance. Subgroup analyses were conducted to test for interaction effects. **Results** RC levels were significantly higher in the CAD group compared with the non-CAD group ($P<0.001$). After adjustment for conventional risk factors, high RC levels remain an independent risk factor for CAD ($OR=1.884, 95\% CI: 1.081 \sim 3.285, P=0.025$). The individual AUC values of RC level, type 2 diabetes and hypertension were $0.556, 0.572$ and 0.602 respectively. When the three were analyzed together, the AUC value increased to $0.654 (95\% CI: 0.608 \sim 0.700, P<0.001)$. A significant interaction was observed between RC level and lipoprotein (a) (≥ 300 mg/L) ($P_{\text{for interaction}}<0.05$), with the highest CAD risk identified in the subgroup with high RC and high lipoprotein(a).

[收稿日期] 2025-08-19

[修回日期] 2025-11-09

[基金项目] 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题资助项目(SKL-HIDCA-2023-CJ8)

[作者简介] 李丽楠, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病、心力衰竭、高脂血症及心脏康复, E-mail: od9vex@163.com。通信作者王卯, 主任医师, 研究方向为冠心病、心力衰竭、冠状动脉介入治疗及结构性心脏病介入治疗, E-mail: 774384497@qq.com。

Moreover, RC levels were significantly elevated in patients with low density lipoprotein cholesterol (LDLC) ≥ 2.6 mmol/L and in those receiving statin therapy (both $P < 0.05$). **Conclusions** High RC levels are an independent risk factor for CAD in menopausal women and exhibit a synergistic effect with lipoprotein(a). Integrating RC level with type 2 diabetes and hypertension improves CAD risk prediction in this population, suggesting a potential strategy for refined risk stratification.

[**KEY WORDS**] remnant cholesterol; low density lipoprotein cholesterol; coronary artery disease; lipoprotein(a); menopause

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) 目前仍是全球死亡的主要原因,在我国死因构成中占比超过 40%,而血脂异常是其发病与进展的重要独立危险因素^[1]。随着心脏代谢紊乱日益普遍,高甘油三酯血症的患病率预计会上升,伴随而来的是机体中循环残余胆固醇 (remnant cholesterol, RC) 水平的升高。RC 滞留在动脉内膜,会增强各类黏附分子与细胞因子的释放,进而引发全身炎症,最终导致 ASCVD。目前指南主要针对低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 制定,旨在降低 ASCVD 的风险,但尚未将 RC 纳入考量范围。然而,大量关于他汀类药物、非他汀类药物及联合治疗的临床试验表明,即便 LDLC 已达到目标值,患者仍存在显著的残余风险。鉴于高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 增高疗法在减少 ASCVD 事件中的失败^[2],目前研究重点已转向甘油三酯及富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL),这类物质与 ASCVD 的发生发展密切相关。在临床中,更年期女性因激素水平的变化,可能呈现出独特的脂质代谢谱及心血管危险因素特征。本研究旨在探索更年期女性 RC 与冠心病 (coronary artery disease, CAD) 的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2023 年 12 月于昌吉回族自治州人民医院住院且行冠状动脉造影术的 654 例更年期女性,其中 CAD 患者 476 例。纳入标准:①女性;②年龄 ≥ 40 岁且 < 65 岁 (绝经 ≥ 1 年);③经冠状动脉造影检查显示,至少有 1 支冠状动脉管腔狭窄程度 $\geq 50\%$;④完善的空腹血脂检查 [HDLC 和 LDLC 采用直接法测定,脂蛋白(a)、载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B 采用胶乳免疫比浊法测定,总胆固醇采用氧化酶法测定]。排除标准:①严重心力衰竭;②肝功能异常 (丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶升高大于正常参考值 3 倍以上) 或肾功能异常 [双侧

肾小球滤过率低于 $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$];③恶性心律失常;④恶性肿瘤终末期;⑤伴有严重凝血功能障碍;⑥对造影剂过敏。另外 178 例同期住院且冠状动脉造影术阴性的更年期女性作为非 CAD 组。本研究已获得医院伦理委员会审核通过 (批准号:SBGJ202305040006)。

1.2 资料收集

收集纳入患者的基本信息、既往史、他汀类药物服药史、实验室检查指标。高血压诊断标准依据中国高血压防治指南 (2024 年修订版)^[3],2 型糖尿病诊断标准依据国家基层糖尿病防治管理指南 (2022)^[4]。吸烟史定义:平均每日吸烟 ≥ 1 支,且近 1 年内有吸烟者;饮酒史定义:近 1 年内有饮酒;体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²);脉压 = 收缩压 (mmHg) - 舒张压 (mmHg);RC = 总胆固醇 - (HDLC + LDLC),其数值可能受测量误差、高甘油三酯水平及降脂药物的影响。

1.3 分组

(1) 依据冠状动脉造影结果将更年期女性分为 CAD 组和非 CAD 组;(2) 更年期女性 RC 中位数为 0.37 mmol/L ,以 RC 中位数为切点,分为 RC 高水平组 (RC $\geq 0.37 \text{ mmol/L}$) 和 RC 低水平组 (RC $< 0.37 \text{ mmol/L}$)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 29.0 软件进行统计分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;呈偏态分布的数据以中位数 (四分位数) 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以例 (%) 表示,组间比较采用非参数秩和检验、卡方检验。相关性分析选择 Spearman 相关分析;CAD 的危险因素采用多因素 Logistic 回归分析 (变量选择基于单因素 Logistic 回归分析中 $P < 0.05$ 的变量);在构建多因素模型前,采用方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 进行共线性诊断,排除总胆固醇、HDLC、LDLC 干扰,其余所有纳入变量的 VIF 均小于 2.0,表明多重共线性问题不显著,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。交互作用采用 Logistic 回归模型,对于亚组分析中进行的交互作用检验,采用

Bonferroni 校正,以控制因多次检验导致的 I 类错误,校正后的显著性水平为 $P < 0.01$ 。

2 结果

2.1 CAD 组与非 CAD 组基线资料比较

与非 CAD 组相比,CAD 组 RC 水平、中性粒细

胞计数以及合并高血压、2 型糖尿病的比例升高,总胆固醇、LDLC 和甘油三酯水平降低(均 $P < 0.05$)。两组间收缩压、舒张压、淋巴细胞计数、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肾小球滤过率、尿酸、D-二聚体、射血分数(ejection fraction, EF)和短轴缩短率(fractional shortening, FS)差异无统计学意义(表 1)。

表 1. CAD 组与非 CAD 组基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics between CAD group and non-CAD group

项目	非 CAD 组($n=178$)	CAD 组($n=476$)	统计值	P 值
年龄/岁	56.21±5.58	58.16±5.30	-0.775	0.438
BMI/(kg/m^2)	24.97±3.75	25.03±3.56	0.21	0.417
高血压/[例(%)]	60(33.71)	258(54.20)	17.803	<0.001
2 型糖尿病/[例(%)]	16(8.99)	113(23.74)	40.861	<0.001
吸烟/[例(%)]	3(1.69)	3(0.63)	1.587	0.205
饮酒/[例(%)]	3(1.69)	21(4.41)	2.724	0.072
他汀类药物/[例(%)]	15(8.43)	423(88.87)	378.971	<0.001
阿托伐他汀	14(7.87)	416(87.39)		
瑞舒伐他汀	0(0)	3(0.63)		
辛伐他汀	1(0.56)	4(0.84)		
心率/(次/分)	75(68,80)	74(69,80)	-0.775	0.438
收缩压/mmHg	128.18±14.06	130.4±16.05	1.627	0.052
舒张压/mmHg	75.97±2.00	75.81±9.67	-0.179	0.429
脉压/mmHg	52.21±10.96	54.59±11.93	2.315	0.01
总胆固醇/(mmol/L)	4.42±0.98	4.32±1.04	-2.542	0.006
甘油三酯/(mmol/L)	1.51(1.02,2.13)	1.42(1.01,1.93)	-1.041	0.298
HDLc/(mmol/L)	1.29±0.32	1.24±0.27	1.962	0.025
LDLc/(mmol/L)	2.74±0.88	2.59±0.89	1.961	0.025
载脂蛋白 A1/(g/L)	1.45±0.20	1.43±0.20	-1.537	0.062
载脂蛋白 B/(g/L)	0.91±0.28	0.87±0.29	-1.142	0.127
脂蛋白(a)/(mg/L)	143.9(66.3,259.8)	158.4(70.5,353.0)	-1.179	0.238
RC/(mmol/L)	0.35(0.15,0.60)	0.39(0.22,0.61)	-2.189	0.029
中性粒细胞/ $(\times 10^9 \text{ L}^{-1})$	3.28(2.69,4.04)	3.55(2.80,4.63)	-2.169	0.03
淋巴细胞/ $(\times 10^9 \text{ L}^{-1})$	0.93±0.51	1.96±0.64	0.422	0.377
丙氨酸转氨酶/(IU/L)	17.25(13.00,24.95)	17.30(13.40,23.75)	-0.073	0.941
天冬氨酸转氨酶/(IU/L)	18.30(15.95,22.65)	17.65(15.6,21.88)	-1.23	0.219
肾小球滤过率/[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	100.02±28.32	97.21±23.43	-1.286	0.099
尿酸/ $(\mu\text{mol}/\text{L})$	284.39±71.79	283.30±72.20	-0.169	0.433
D-二聚体/(mg/L)	0.20(0.14,0.36)	0.22(0.16,0.37)	-1.064	0.287
EF/%	61.06±4.89	61.03±5.96	-0.052	0.479
FS/%	32.73±3.63	32.66±4.19	-0.188	0.426

2.2 不同 RC 水平患者的临床资料比较

与 RC 低水平组相比,RC 高水平组具有更多的致动脉粥样硬化脂质谱,其中甘油三酯、LDLC、总胆固醇、载脂蛋白 B 及脂蛋白(a)水平显著升高,

HDLc 水平显著降低(均 $P < 0.05$);针对炎症指标,RC 高水平组中性粒细胞计数和淋巴细胞计数显著增多(均 $P < 0.05$);另外,RC 高水平组 BMI 显著升高($P < 0.05$;表 2)。

表 2. RC 高水平组与低水平组基线资料比较

Table 2. Comparison of baseline characteristics between RC high-level group and low-level group

项目	RC 低水平组 ($n=315$)	RC 高水平组 ($n=339$)	统计值	P
BMI/(kg/m^2)	24.75 \pm 3.68	25.26 \pm 3.53	1.823	0.034
冠心病/[例(%)]	223(70.79)	253(74.63)	1.214	0.155
高血压/[例(%)]	147(46.67)	171(50.44)	0.932	0.188
2 型糖尿病/[例(%)]	54(17.14)	75(22.12)	2.558	0.066
收缩压/(mmHg)	128.69 \pm 14.51	130.83 \pm 16.43	1.763	0.039
总胆固醇/(mmol/L)	3.98 \pm 0.90	4.70 \pm 1.02	9.482	<0.001
甘油三酯/(mmol/L)	1.23(0.90,1.63)	1.66(1.19,2.30)	-8.044	<0.001
HDLC/(mmol/L)	1.29 \pm 0.28	1.22 \pm 0.29	-3.071	0.001
LDLC/(mmol/L)	2.50 \pm 0.88	2.75 \pm 0.89	3.608	<0.001
载脂蛋白 A1/(g/L)	1.45 \pm 0.20	1.42 \pm 0.20	-1.58	0.057
载脂蛋白 B/(g/L)	0.81 \pm 0.26	0.94 \pm 0.28	5.968	<0.001
脂蛋白(a)/(mg/L)	128.3(56.7,275.9)	176.1(88.8,354.8)	-2.975	0.003
中性粒细胞/ $(\times 10^9 \text{ L}^{-1})$	3.36(2.60,4.20)	3.58(2.96,4.59)	-2.575	0.010
淋巴细胞/ $(\times 10^9 \text{ L}^{-1})$	1.89 \pm 0.60	2.00 \pm 0.61	2.241	0.013

2.3 RC 与更年期女性 CAD 发生的相关性

Spearman 相关分析结果显示, RC 与冠心病、LDLC、总胆固醇、甘油三酯、脂蛋白(a)、BMI、载脂蛋白 B、2 型糖尿病及高血压呈正相关($P<0.05$),与 HDLC 呈负相关($P<0.01$),与吸烟无相关关系($P>0.05$;表 3)。

表 3. RC 与更年期女性 CAD 及其他危险因素的 Spearman 相关分析

Table 3. Spearman correlation analysis of RC with CAD and other risk factors in menopausal women

因素	r	P
冠心病	0.086	0.028
LDLC	0.147	<0.001
HDLC	-0.181	<0.001
总胆固醇	0.410	<0.001
甘油三酯	0.339	<0.001
脂蛋白(a)	0.124	0.002
BMI	0.104	0.008
载脂蛋白 B	0.220	<0.001
高血压	0.086	0.028
2 型糖尿病	0.080	0.040
吸烟	-0.008	0.835

2.4 更年期女性 CAD 发生的影响因素

以更年期女性是否发生 CAD 为因变量,将表 1 中存在统计学差异的指标纳入多因素 Logistic 回归

模型;根据 RC 计算公式排除总胆固醇、HDLC、LDLC 的干扰后,结果显示:RC、高血压、2 型糖尿病是更年期女性 CAD 发生的独立危险因素($P<0.05$)。其中,RC 每升高一个单位,更年期女性患 CAD 的风险增加 88.4%(表 4)。

表 4. 更年期女性 CAD 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of CAD occurrence in menopausal women

因素	β	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
RC	0.634	4.993	1.884(1.081 ~ 3.285)	0.025
高血压	0.718	14.744	2.051(1.421 ~ 2.959)	<0.001
2 型糖尿病	0.961	11.095	2.615(1.485 ~ 4.603)	<0.001

2.5 RC、2 型糖尿病和高血压对更年期女性 CAD 发生的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,RC、2 型糖尿病和高血压单独预测更年期女性 CAD 发生的 AUC 值为 0.556、0.572、0.602;三者联合分析时,AUC 值为 0.654,高于 RC、2 型糖尿病和高血压的单独诊断($P<0.001$;表 5 和图 1)。

2.6 亚组间 RC 水平分析

针对更年期女性 CAD 患者进行亚组分析,在脂蛋白(a) $\geq 300 \text{ mg}/\text{L}$ 、LDLC $\geq 2.6 \text{ mmol}/\text{L}$ 和他汀类药物亚组中,RC 水平相对升高 13.51%、28.57%和 37.93%($P<0.05$);在 2 型糖尿病、高血压和超重亚组中,RC 水平差异无统计学意义(表 6)。

表 5. RC、2 型糖尿病和高血压预测更年期女性 CAD 发生的 ROC 曲线分析

Table 5. ROC curve analysis of RC, type 2 diabetes and hypertension in predicting CAD occurrence in menopausal women

因素	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P
RC	0.556	0.505 ~ 0.606	0.765	0.365	0.026
2 型糖尿病	0.572	0.527 ~ 0.621	0.237	0.910	0.002
高血压	0.602	0.554 ~ 0.651	0.542	0.663	0.025
三者联合检测	0.654	0.608 ~ 0.700	0.599	0.674	<0.001

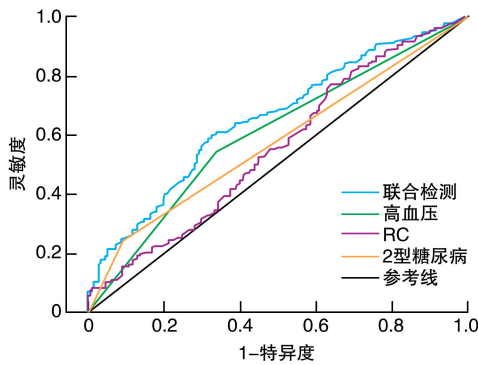


图 1. RC、2 型糖尿病和高血压预测更年期女性 CAD 发生的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curves for predicting CAD occurrence in postmenopausal women using RC, type 2 diabetes and hypertension

表 6. 亚组间 RC 水平分析

Table 6. Inter subgroup RC level analysis

变量	RC	单位: mmol/L	
		统计值	P
2 型糖尿病		-1.66	0.097
是	0.44 (0.20, 0.72)		
否	0.37 (0.22, 0.59)		
高血压病		-1.439	0.150
是	0.41 (0.23, 0.66)		
否	0.38 (0.22, 0.56)		
BMI		-1.86	0.063
$\geq 24 \text{ kg/m}^2$	0.41 (0.23, 0.64)		
$< 24 \text{ kg/m}^2$	0.36 (0.19, 0.55)		
他汀类药物		-2.565	0.010
是	0.40 (0.23, 0.61)		
否	0.29 (0.13, 0.46)		
LDLC		-2.958	0.003
$\geq 2.6 \text{ mmol/L}$	0.45 (0.25, 0.69)		
$< 2.6 \text{ mmol/L}$	0.35 (0.21, 0.54)		
脂蛋白(a)		-2.175	0.03
$\geq 300 \text{ mg/L}$	0.42 (0.24, 0.70)		
$< 300 \text{ mg/L}$	0.37 (0.20, 0.59)		

2.7 RC 与更年期女性 CAD 关系的亚组分析及交互作用

亚组分析显示, RC 与更年期女性 CAD 发生风险呈正相关(所有 $OR > 1$)。经 Bonferroni 法校正后, RC 与 2 型糖尿病、高血压、BMI 及脂蛋白(a)的交互项 P 值均低于校正后的显著性阈值(均 $P < 0.01$), 提示这些因素对 RC 与更年期女性 CAD 关联具有显著的效应修饰作用(表 7)。

表 7. RC 与更年期女性 CAD 的交互作用

Table 7. Interaction between RC and CAD in menopausal women

变量	OR(95% CI)	P	交互 P
2 型糖尿病			<0.001
是	2.246 (0.548 ~ 9.202)	0.261	
否	1.966 (1.07 ~ 13.613)	0.029	
高血压病			<0.001
是	1.923 (0.86 ~ 4.299)	0.111	
否	2.080 (0.988 ~ 4.378)	0.054	
BMI			0.006
$\geq 24 \text{ kg/m}^2$	2.147 (1.063 ~ 4.339)	0.033	
$< 24 \text{ kg/m}^2$	2.256 (0.947 ~ 5.376)	0.066	
LDLC			0.072
$\geq 2.6 \text{ mmol/L}$	2.271 (1.056 ~ 4.885)	0.036	
$< 2.6 \text{ mmol/L}$	2.363 (1.032 ~ 5.411)	0.042	
脂蛋白(a)			0.006
$\geq 300 \text{ mg/L}$	4.484 (1.087 ~ 18.488)	0.038	
$< 300 \text{ mg/L}$	1.789 (1.011 ~ 3.165)	0.046	

2.8 RC 与更年期女性 CAD 的敏感性分析

在模型 1 中,校正了其他混杂因素后, RC 与更年期女性 CAD 发生风险相关,其风险增加 88.4%。在未接受他汀治疗的亚组中, P 值小于 0.1, 95% CI 的下限 0.968 与 1 非常接近, 其效应量 ($OR = 1.845$) 与主分析结果几乎完全一致(表 8)。

表 8. RC 与更年期女性 CAD 的敏感性分析

Table 8. Sensitivity analysis of RC and CAD in menopausal women

项目	样本量	β	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
模型 1	654	0.634	4.993	1.884 (1.081 ~ 3.285)	0.025
模型 2	216	0.612	3.464	1.845 (0.968 ~ 3.515)	0.063

注:模型 1(主分析):所有入组患者;模型 2(限制性分析):无他汀药物治疗亚组。

3 讨论

本研究通过单中心回顾性分析 654 例更年期女

性 CAD 患者数据,揭示更年期女性 CAD 患者 RC 的风险效应受代谢及遗传因素动态调控,主要发现如下:①高 RC 水平是更年期女性 CAD 发生的独立危险因素,其中 RC 每升高一个单位,风险增加 88.4%,但 AUC 值较低,预测能力有限;另外,RC 水平联合 2 型糖尿病及高血压可优化更年期女性 CAD 发生风险预测;②RC 和高血压、2 型糖尿病存在交互作用,代谢合并症(2 型糖尿病/高血压)对 RC 效应呈现矛盾性调控;③脂蛋白(a)和 RC 协同效应超越传统危险因素,二者形成“遗传-代谢轴”。

本研究中,更年期女性 CAD 患者血浆 RC 水平较高,血脂紊乱,代谢合并症高发,可能与雌激素撤退引发的肝脏代谢失活、外周清除障碍和炎症介导相关,这与既往研究相符^[5-6]。亚组分析发现,在 LDLC ≥ 2.6 mmol/L、脂蛋白(a) ≥ 300 mg/L、服用他汀类药物亚组中,RC 水平均偏高,其中服用他汀类药物的亚组 RC 水平更高,这一现象可能与他汀类药物对极低密度脂蛋白合成的抑制作用有限,或研究基线存在选择偏倚有关。针对他汀类药物这一潜在混杂因素,本研究进一步开展了敏感性分析。结果显示,在未接受过他汀治疗的亚组中,尽管样本量减小导致统计效力有所下降, P 值处于临界水平,但 RC 水平的效应量($OR=1.845$)与主分析结果($OR=1.884$)高度一致。这提示 RC 水平与 CAD 的相关性具有良好的稳健性,在很大程度上独立于他汀类药物治疗的影响。后续需通过更大样本量的前瞻性研究,进一步揭示 RC 水平在不同代谢亚组人群中的效应,以及他汀类药物剂量与 RC 之间的关系。已知 RC 在绝经后女性 CAD 的发病机制中起重要作用^[5],而更年期女性往往面临更高的心脏代谢风险^[7]。RC 指的是 TRL 中的胆固醇含量,包括中密度脂蛋白、乳糜微粒残余物以及极低密度脂蛋白所转运的胆固醇^[8]。既往研究表明,RC 影响 ASCVD 发生风险的机制可能包括以下方面:①当乳糜微粒生成过量时,残余颗粒会随之累积,其携带的胆固醇量可达低密度脂蛋白颗粒的 40 倍^[2];②残余颗粒可诱导动脉粥样硬化相关的炎症反应^[9-11];③RC 的分解产物能够促进细胞因子、白细胞介素及动脉粥样硬化黏附因子的产生,进而激活免疫系统,引发血管低度炎症,推动动脉粥样硬化的形成^[9-11]。本研究中 RC 水平与更年期 CAD 的关联,可能部分由上述炎症反应和免疫激活所介导,后续需开展进一步的研究来证实。

本研究发现,更年期女性 CAD 患者中,RC 与脂蛋白(a)存在协同致病作用:当脂蛋白(a) ≥ 300 mg/L

时,RC 相关的 CAD 发生风险增加 2.5 倍(OR 值为 4.484 比 1.789,交互作用 $P=0.006$)。这一机制可能与两方面有关:脂蛋白(a)携带的氧化磷脂会促进 RC 在血管内膜沉积,而 RC 诱导的炎症反应则会上调肝脏脂蛋白(a)的合成。建议对更年期 CAD 患者同步筛查 RC 与脂蛋白(a)。结合本研究结果及国际证据^[12],建议将 RC ≥ 0.4 mmol/L 作为更年期女性启动强化降脂治疗的阈值,尤其是在合并脂蛋白(a) ≥ 300 mg/L 或其他汀类药物疗效不足的情况下。此外,本研究还观察到肥胖者的 RC 水平显著升高,推测其机制可能与内脏脂肪导致的瘦素抵抗上调肝脏极低密度脂蛋白分泌以及胰岛素抵抗相关。这提示对于肥胖且合并高 RC 的更年期患者而言,减重措施既能减少 RC 的生成,又能改善其清除效率。

本研究发现,LDLC ≥ 2.6 mmol/L 亚组中 RC 水平更高,但二者并无交互作用。目前针对 RC 和 LDLC 与 ASCVD 的研究结果存在争议:Cao 等^[13]和 ARIC 研究^[14]认为,RC 不增加未来 ASCVD 风险,LDL-TG 是 ASCVD 事件的独立预测因子。但近期部分研究支持 RC 水平升高与 ASCVD 相关,其中高 RC/低 LDLC 与 ASCVD 风险增加相关^[2,15-19]。近期一项研究表明,RC 累积暴露量(而非基线值)是长期心血管疾病风险的预测指标^[20]。因此,除了目前指南^[21-22]中提到的 LDLC 和非 HDLC 作为血脂干预靶点外,建议将 RC 作为次要治疗靶标,保持较低的 RC 可能会减少心血管不良事件发生率。近期有研究发现,抑制 ANGPTL3 可显著降低血清中 RC 和极低密度脂蛋白胆固醇水平,有望成为降脂靶点^[23]。

本研究存在若干局限性:作为一项单中心回顾性研究,存在一定选择偏倚和信息偏倚;RC 水平采用公式计算法且缺乏 RC 基线水平和动态数据变化,虽然已对部分混杂因素进行校正,但对他汀类药物的量化不足;未将 RC 与非 HDLC、载脂蛋白 B 等新兴脂质指标进行系统性比较。此外,RC 水平联合 2 型糖尿病、高血压的预测区分度有限,未来需要前瞻性、多中心研究,采用 RC 直接检测法,长期随访并监测 RC 的动态轨迹,从而更准确地评估 RC 累积暴露量对冠状动脉疾病的预测价值。

综上所述,高血浆 RC 水平是更年期女性 CAD 发生的独立危险因素,且与脂蛋白(a)存在协同致病效应。临床建议对更年期女性常规筛查血浆 RC 及脂蛋白(a)水平,若同时满足 RC ≥ 0.4 mmol/L 且脂蛋白(a) ≥ 300 mg/L,应启动积极药物治疗。此外,将 RC 水平与 2 型糖尿病、高血压指标相结合,

可进一步优化 CAD 风险预测模型,有助于在更年期这一关键干预窗口期内,早期识别 CAD 高危患者并实施针对性防控措施。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612. Chinese Cardiovascular Health and Disease Report Writing Team. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] 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.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(7): 603-700. Chinese Hypertension Prevention and Treatment Guidelines Revision Committee, Hypertension Alliance (China), Hypertension Branch of China Association for International Exchange and Promotion of Healthcare, et al. 2024 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chin J Hypertens, 2024, 32(7): 603-700.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 249-262. Diabetes Branch of Chinese Medical Association, National Primary diabetes Prevention and Management Office. National guidelines for the prevention and control of diabetes in primary care (2022)[J]. Chin J Int Med, 2022, 61(3): 249-262.
- [5] FENG X, LIU Y, YANG J, et al. The prognostic role of remnant cholesterol in Asian menopausal women received percutaneous coronary intervention with acute coronary syndrome[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1): 276.
- [6] HU X, LIU Q, GUO X, et al. The role of remnant cholesterol beyond low-density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 117.
- [7] BALLING M, AFZAL S, VARBO A, et al. Remnant cholesterol: quantification, concentrations by sex and age, and risk of ischemic heart disease[J]. Clin Chem, 2025, 71(4): 451-462.
- [8] 王新鑫, 董彬. 残余胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病风险的研究[J]. 心脑血管病防治, 2024, 24(3): 36-39. WANG X X, DONG B. Remnant cholesterol and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Prev Treat Cardio-Cereb Vasc Dis, 2024, 24(3): 36-39.
- [9] RAGGI P, BECCIU M L, NAVARESE E P. Remnant cholesterol as a new lipid-lowering target to reduce cardiovascular events[J]. Curr Opin Lipidol, 2024, 35(3): 110-116.
- [10] 刘美怡, 邵明燕, 关媛媛, 等. 富含甘油三酯的脂蛋白及其残余物致动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(4): 355-362. LIU M Y, SHAO M Y, GUAN Y Y, et al. Research progress on the mechanism of atherosclerosis caused by triglyceride-rich lipoprotein and its residues[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(4): 355-362.
- [11] 朱鹤宸, 朱舒舒, 龙明智. 脂蛋白(a)与血栓性疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2025, 46(6): 503-506, 510. ZHU H C, ZHU S S, LONG M Z. Lipoprotein (a) and thrombotic diseases[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2025, 46(6): 503-506, 510.
- [12] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. EAS consensus statement on triglyceride-rich lipoproteins and their remnants[J]. Eur Heart J, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae282.
- [13] CAO Y X, DOU K F, LI J J. Remnant cholesterol as a lipid-lowering target may have a long way to go[J]. Eur Heart J, 2023, 44(36): 3481-3482.
- [14] HUSSAIN A, SUN C, SELVIN E, et al. Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein CIII, angiopoietin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(2): e53-e64.
- [15] NAVARESE E P, VINE D, PROCTOR S, et al. Independent causal effect of remnant cholesterol on atherosclerotic cardiovascular outcomes: a mendelian randomization study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(9): e373-e380.
- [16] 邓颖琪, 唐敏华, 张可欣, 等. 上海市社区人群残余胆固醇与动脉硬化性心血管疾病发生风险的关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2025, 46(6): 935-941. DENG Y Q, TANG M H, ZHANG K X, et al. Association between remnant cholesterol and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in a community population in Shanghai[J]. Chin J Epidemiol, 2025, 46(6): 935-941.
- [17] LEE S J, KIM S E, GO T H, et al. Remnant cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and incident cardiovascular disease among Koreans: a national population-based study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2023, 30(11): 1142-1150.
- [18] JIANG X, ZHUANG J, JUAN Y, et al. Association between remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in Chinese population[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2024, 33(8): 107825.
- [19] 李宏阳, 何宇, 张基昌. 残余胆固醇在心血管疾病预测和管理中的应用进展[J]. 中国心血管杂志, 2025, 30(2): 222-226. LI H Y, HE Y, ZHANG J C. Application of residual cholesterol in the prediction and management of cardiovascular diseases [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2025, 30(2): 222-226.
- [20] WANG J, JIN R, JIN X, et al. Separate and joint associations of remnant cholesterol accumulation and variability with carotid atherosclerosis: a prospective cohort study [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(14): e029352.
- [21] WADSTRÖM B N, WULFF A B, PEDERSEN K M, et al. Remnant cholesterol in the era of intensive lipid-lowering therapies[J]. Eur Heart J, 2023, 44(36): 3483.
- [22] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4): 249-256. Joint Expert Committee on Revision of Chinese Blood Lipid Management Guidelines. Chinese guideline for lipid management (Primary care version 2024)[J]. J Clin Cardiol, 2024, 40(4): 249-256.
- [23] ZIMERMAN A, WIVIOTT S D, PARK J G, et al. Reductions in remnant cholesterol and VLDL cholesterol through inhibition of ANGPTL3 protein synthesis: an analysis from the TRANSLATE-TIMI 70 trial [J]. Eur J Prev Cardiol, 2024, 31(10): 1216-1223.

(此文编辑 文玉珊)