

本文引用: 李其华, 苗柳, 陈慧生, 等. 血清残粒脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平与中年人群发生冠心病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 963-971. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.11.006.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-11-0963-09

· 临床研究 ·

血清残粒脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平与中年人群发生冠心病的相关性

李其华¹, 苗柳², 陈慧生², 陈见红²

柳州市人民医院 1. 全科医学科, 2. 心血管内科, 广西柳州市 545006

[摘要] **[目的]** 探讨血清残粒脂蛋白胆固醇(RLP-C)和甘油三酯(TG)水平与中年人群发生冠心病的相关性。**[方法]** 选取2015年1月—2022年12月在柳州市人民医院心血管内科住院行冠状动脉造影的439例中年人群为研究对象。根据冠状动脉造影结果将研究对象分为冠心病组(190例)和对照组(249例)。收集两组一般资料和实验室检查指标,根据血脂谱计算 RLP-C。采用双变量 Spearman 相关、多因素 Logistic 回归、限制性立方样条图分析 RLP-C、TG 与中年人群发生冠心病的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 RLP-C、TG 对中年人群发生冠心病的预测效能。**[结果]** 冠心病组年龄大于对照组,男性占比、吸烟史占比、高血压发生率、糖尿病发生率、高脂血症发生率、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、RLP-C 高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于对照组($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,RLP-C、TG、LDL-C 与中年人群发生冠心病呈正相关关系($r=0.227, 0.279, 0.105, P$ 均 <0.05); HDL-C 与中年人群发生冠心病呈负相关关系($r=-0.340, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,无论作为连续变量还是分类变量,RLP-C、TG 均是中年人群发生冠心病的独立危险因素($P<0.05$), HDL-C 是中年人群发生冠心病的独立保护因素($P<0.05$)。与最低四分位数组比较,RLP-C 位于第3、4四分位数组的人群发生冠心病的 OR(95% CI)分别为 2.648(1.364~5.144)、2.847(1.468~5.520); TG 位于第3、4四分位数组的人群发生冠心病的 OR(95% CI)分别为 3.043(1.520~6.092)、3.520(1.811~6.842)。限制性立方样条图显示,RLP-C、TG 与冠心病呈正非线性相关关系($P_{\text{总体}} < 0.001, P_{\text{非线性}} = 0.002, 0.001$)。亚组分析显示,女性人群 RLP-C、TG 与冠心病的关系较男性人群更为显著。ROC 曲线分析显示,RLP-C、TG 预测总体人群发生冠心病的曲线下面积(95% CI)分别为 0.632(0.580~0.685) ($P<0.001$)、0.663(0.612~0.713) ($P<0.001$); 预测女性人群发生冠心病的曲线下面积(95% CI)分别为 0.735(0.659~0.811) ($P<0.001$)、0.740(0.666~0.813) ($P<0.001$)。**[结论]** RLP-C、TG 是中年人群发生冠心病的独立危险因素,两者与发生冠心病的相关性大于 LDL-C,有可能成为冠心病防治的主要靶点,应引起临床重视。

[关键词] 残粒脂蛋白胆固醇; 甘油三酯; 中年人群; 冠心病

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between serum remnant lipoprotein cholesterol, triglyceride levels and coronary heart disease in middle-aged people

LI Qihua¹, MIAO Liu², CHEN Huisheng², CHEN Jianhong²

1. Department of General Medicine, 2. Department of Cardiology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi 545006, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between serum remnant lipoprotein cholesterol(RLP-C), triglyceride levels(TG) and coronary heart disease(CHD) in middle-aged people. **Methods** A total of 439 middle-aged individuals who were hospitalized in the Department of Cardiology of Liuzhou People's Hospital from January 2015 to December 2022 and underwent coronary angiography were selected as the research subjects. They were divided into CHD group (190 cases) and control group (249 cases) according to the results of coronary angiography. The general clinical data and laboratory tests of the subjects were collected, and RLP-C was calculated based on blood lipid profile. Bivariate

[收稿日期] 2024-05-13

[修回日期] 2024-08-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060072);广西壮族自治区卫健委自筹经费科研项目(Z-B20241227)

[作者简介] 李其华, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的诊断与治疗, E-mail: liqihua22@126.com。

Spearman correlation, multivariate Logistic regression, and restricted cubic spline graph were used to analyze the correlation between RLP-C, TG, and CHD in these middle-aged participants. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of RLP-C and TG in predicting CHD. **Results** The age in CHD group was older than that in control group, proportion of male, proportion of smoking history, incidence of hypertension, incidence of diabetes, incidence of hyperlipidemia, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), TG, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), RLP-C were higher than those in control group, while high density lipoprotein cholesterol (HDL) was lower than that in control group ($P < 0.05$). The Spearman correlation analysis results showed positive correlation between RLP-C, TG, LDLC and CHD ($r = 0.227, 0.279$, and 0.105 , respectively, $P < 0.05$), and negative correlation between HDL and CHD ($r = -0.340$, $P < 0.001$) in these studied population. Multivariate Logistic regression analysis showed that whether as continuous or categorical variables, RLP-C and TG were independent risk factors for CHD ($P < 0.05$), HDL was independent protective factor for CHD ($P < 0.05$). Compared with lowest quartile group, The OR (95% CI) of CHD incidence in 3rd and 4th quartile group of RLP-C were $2.648 (1.364 \sim 5.144)$ and $2.847 (1.468 \sim 5.520)$ respectively; The OR (95% CI) of CHD incidence in 3rd and 4th quartile group of TG were $3.043 (1.520 \sim 6.092)$ and $3.520 (1.811 \sim 6.842)$ respectively. The restricted cubic spline graph revealed that RLP-C, TG were positively nonlinearly correlated with CHD (P for overall < 0.001 , P for nonlinear $= 0.002, 0.001$, respectively). Subgroup analysis showed that the relationship between RLP-C, TG and CHD was more significant in females than in males. ROC curve analysis showed that the areas under the curve (95% CI) of RLP-C, TG in predicting CHD were $0.632 (0.580 \sim 0.685)$ ($P < 0.001$) and $0.663 (0.612 \sim 0.713)$ ($P < 0.001$) in general, meanwhile, $0.735 (0.659 \sim 0.811)$ ($P < 0.001$) and $0.740 (0.666 \sim 0.813)$ ($P < 0.001$) in females. **Conclusion** RLP-C and TG are independent risk factors for CHD in middle-aged people, and their correlation with CHD are greater than that of HDL. They may become the main targets for the prevention and treatment of CHD, and should be given clinical attention.

[KEY WORDS] remnant lipoprotein cholesterol; triglyceride; middle-aged people; coronary heart disease

《中国心血管健康与疾病报告 2022》^[1]指出,我国冠心病发病率和死亡率仍呈持续上升趋势,疾病负担下降的拐点尚未出现。血脂异常是冠心病传统危险因素,当前国内外相关指南均将低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL) 作为血脂管理的主要靶点。然而研究发现,尽管患者 LDL 水平已得到有效控制,但仍存在较高的与血脂代谢相关的冠心病残余风险^[2]。在此背景下,残粒脂蛋白胆固醇 (remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C) 和甘油三酯 (triglyceride, TG) 等血脂成分在冠心病发生发展中的作用,越来越受到重视,成为当前血脂研究领域的热点问题。RLP-C 是指富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL) 残粒中的胆固醇成分,空腹状态下包括极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 分解物中含有的胆固醇,非空腹状态下还包括乳糜微粒 (chylomicron, CM) 残留物中的胆固醇。这些脂质颗粒通常较小,密度较高,对血管内壁的损伤性更大^[3]。TG 是由甘油和三个脂肪酸分子通过酯键连接而成,是体内最主要的脂肪储存形式,也是人体重要的能量来源^[4]。研究表明,RLP-C 和 TG 水平升高可促进动脉粥样硬化的形成,增加冠心病发生

风险^[5-7]。由于不同年龄人群血脂代谢与冠心病发生风险存在差异,而中年人群是冠心病高发和重点防控人群,因此明确该人群血清 RLP-C、TG 水平与发生冠心病的关系尤为重要,而当前相关报道较少。本研究以中年人群为研究对象,通过分析 RLP-C、TG 与发生冠心病的相关性,以期早期识别冠心病高危人群,为冠心病的预防和优化治疗提供指导。

1 资料和方法

1.1 研究对象

以分层抽样法随机选取 2015 年 1 月—2022 年 12 月在柳州市人民医院心血管内科住院行冠状动脉造影的 439 例中年人群为研究对象,其中男性 224 例,女性 215 例,平均年龄 (52.8 ± 5.2) 岁。根据冠状动脉造影结果将研究对象分为冠心病组 (190 例) 和对照组 (249 例)。纳入标准: (1) 年龄 40 ~ 60 岁; (2) 无他汀类、贝特类、胆固醇吸收抑制剂、 ω -3 脂肪酸制剂等调脂药物使用史; (3) 病历资料完整。排除标准: (1) 有冠心病、陈旧性心肌梗死、脑血管病患者; (2) 有肝肾疾病、肿瘤、贫血、结缔组织病等严重疾病患者; (3) 服用糖皮质激素、雌激素、抗抑郁药等影响血脂代谢相关药物患者; (4)

患有严重血脂代谢相关疾病患者;(5)患有精神认知和行为障碍等弱势群体;(6)研究人员认为不适合参加本研究。本研究经柳州市人民医院伦理审查委员会批准(伦理审批号:KY-2024-009),符合赫尔辛基宣言的伦理要求。

1.2 研究方法

本研究为回顾性分析,通过电子病历系统收集研究对象的一般资料[年龄、性别、体质指数(body mass index,BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病、高脂血症]、实验室检查指标[空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、LDLC]。所有研究对象入院后常规进行病史采集和体格检查,空腹 8 h 后,于次日清晨抽取静脉血,采用全自动生物化学仪检测血生物化学指标。根据血脂谱计算 RLP-C: $RLP-C = TC - HDLC - LDLC$ 。住院期间以 Judkins 法行选择性冠状动脉造影,由心血管内科具有介入资质的医师在标准导管室内操作完成,结果由两名经验丰富的心脏介入医师对冠状动脉狭窄程度进行评估。

1.3 相关定义和标准

冠心病诊断采用美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)制定的标准:冠状动脉造影显示主要冠状动脉即左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉或其分支内径狭窄 $\geq 50\%$ ^[8]。吸烟史定义为:吸烟 ≥ 1 支/d,并且连续吸烟 >1 年。高血压定义为:在未使用降压药物情况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg,或目前正在使用降压药物。2 型糖尿病采用中华医学会糖尿病学分会颁布的《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》诊断标

准^[9]:FBG ≥ 7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或 HbA1c $\geq 6.5\%$ 。高脂血症定义为:TC ≥ 5.2 mmol/L 和(或)LDLC ≥ 3.4 mmol/L 和(或)TG ≥ 1.7 mmol/L。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用双变量 Spearman 相关、多因素 Logistic 回归分析 RLP-C、TG 与中年人群发生冠心病的相关性。为了调整混杂因素对结果的影响,本研究建立了 3 个模型:模型 1 未调整变量,模型 2 调整了性别、年龄,模型 3 在模型 2 基础上调整了 BMI、吸烟史、高血压、糖尿病。采用 R4.2.3 软件绘制限制性立方样条图分析 RLP-C、TG 与冠心病的剂量-反应关系。对重要的临床因素进行亚组分析和交互作用检验,观察主要结果在不同人群中的差异。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 RLP-C、TG 对中年人群发生冠心病的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和实验室检查指标比较

两组 DBP、TC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。冠心病组年龄大于对照组,男性占比、吸烟史占比、高血压发生率、糖尿病发生率、高脂血症发生率、BMI、SBP、FBG、HbA1c、TG、LDLC、RLP-C 高于对照组,HDLC 低于对照组($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 两组一般资料和实验室检查指标比较

Table 1. Comparison of general clinical data and laboratory tests between the two groups

项目	对照组($n=249$)	冠心病组($n=190$)	检验值	<i>P</i> 值
年龄/岁	53.00(49.00,56.00)	54.00(51.00,58.00)	-3.516	<0.001
男性/[例(%)]	95(38.2)	129(67.9)	38.148	<0.001
BMI/(kg/m^2)	23.88(22.04,26.64)	25.40(23.24,27.28)	-3.618	<0.001
吸烟史/[例(%)]	41(16.5)	78(41.1)	32.970	<0.001
高血压/[例(%)]	131(52.6)	127(66.8)	9.008	0.003
糖尿病/[例(%)]	27(10.8)	57(30.0)	25.559	<0.001
高脂血症/[例(%)]	111(44.6)	125(65.8)	19.505	<0.001

续表

项目	对照组 (n=249)	冠心病组 (n=190)	检验值	P 值
SBP/mmHg	127.00(117.00,143.50)	133.00(122.00,148.00)	-3.233	0.001
DBP/mmHg	74.00(67.00,85.00)	76.00(69.75,85.00)	-1.434	0.152
FBG/(mmol/L)	4.84(4.55,5.24)	5.08(4.64,5.94)	-3.756	<0.001
HbA1c/%	5.64(5.40,5.90)	6.00(5.60,6.44)	-6.048	<0.001
TC/(mmol/L)	4.38(3.88,5.01)	4.53(4.05,5.36)	-1.840	0.066
TG/(mmol/L)	1.23(0.91,1.87)	1.76(1.21,2.49)	-5.849	<0.001
HDLc/(mmol/L)	1.25(1.00,1.52)	1.01(0.88,1.18)	-7.126	<0.001
LDLC/(mmol/L)	2.52±0.83	2.73±1.02	-2.253	0.025
RLP-C/(mmol/L)	0.54(0.38,0.81)	0.74(0.49,1.08)	-4.763	<0.001

2.2 双变量 Spearman 相关性分析

对不同血脂指标(赋值:实测值)与冠心病(赋值:是=1,否=0)行双变量 Spearman 相关分析,结果显示,RLP-C、TG、LDLC 与中年人群发生冠心病呈正相关关系($r=0.227、0.279、0.105$, P 均<0.05);HDLc 与中年人群发生冠心病呈负相关关系($r=-0.340$, $P<0.001$);TC 与中年人群发生冠心病无相关关系($r=0.088$, $P=0.066$;表2)。

表 2. 不同血脂指标与中年人群发生冠心病的
双变量 Spearman 相关分析

Table 2. Bivariate Spearman correlation analysis between
various blood lipid components and CHD in middle-aged people

相关分析变量	冠心病	
	r 值	P 值
TC	0.088	0.066
TG	0.279	<0.001
HDLc	-0.340	<0.001
LDLC	0.105	0.028
RLP-C	0.227	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析

分别以不同血脂指标连续变量和分类变量(四分位数)为自变量,以是否发生冠心病为因变量(赋值:是=1,否=0),以性别(赋值:男=1,女=0)、年龄(赋值:实测值)、BMI(赋值:实测值)、吸烟史(赋值:是=1,否=0)、高血压(赋值:是=1,否=0)、糖尿病(赋值:是=1,否=0)为控制变量进行单因素和多因素 Logistic 回归分析,构建模型1(未控制变量)、模型2(控制性别、年龄)、模型3(控制性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压、糖尿病),结果显示,无论作为连续变量还是分类变量,RLP-C、TG 均是中年人群发生冠心病的独立危险因素,HDLc 是中年人群发生冠心病的独立保护因素($P<0.05$),3个模型结果一致。在模型3中,当 RLP-C 位于第3、4四分位数组时,冠心病发生风险是最低四分位数组的2.648倍和2.847倍;当 TG 位于第3、4四分位数组时,冠心病发生风险是最低四分位数组的3.043倍和3.520倍(表3)。

表 3. 不同血脂指标与中年人群发生冠心病关系的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis on the correlation between various blood lipid components and
CHD in middle-aged people

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
TC 连续变量	1.218(1.008~1.471)	0.041	1.272(1.036~1.561)	0.021	1.248(1.007~1.545)	0.043
TC 四分位数/(mmol/L)	1.170(0.986~1.387)	0.071	1.191(0.991~1.431)	0.062	1.173(0.968~1.420)	0.104
Q1(<3.92)	1		1		1	
Q2(3.92~4.46)	1.295(0.753~2.227)	0.349	1.286(0.717~2.307)	0.399	1.337(0.722~2.478)	0.356
Q3(4.46~5.14)	1.268(0.737~2.184)	0.391	1.212(0.669~2.197)	0.526	1.269(0.687~2.344)	0.447
Q4(≥5.14)	1.700(0.990~2.919)	0.054	1.937(1.057~3.549)	0.032	1.857(0.984~3.506)	0.056

续表

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
TG 连续变量	1.322(1.131 ~ 1.546)	<0.001	1.351(1.139 ~ 1.603)	0.001	1.232(1.037 ~ 1.463)	0.018
TG 四分位数/(mmol/L)	1.627(1.360 ~ 1.947)	<0.001	1.651(1.359 ~ 2.006)	<0.001	1.539(1.256 ~ 1.886)	<0.001
Q1(<1.00)	1		1		1	
Q2(1.00 ~ 1.41)	1.925(1.070 ~ 3.461)	0.029	1.506(0.779 ~ 2.910)	0.224	1.606(0.807 ~ 3.196)	0.178
Q3(1.41 ~ 2.14)	3.895(2.185 ~ 6.941)	<0.001	3.245(1.687 ~ 6.242)	<0.001	3.043(1.520 ~ 6.092)	0.002
Q4(≥2.14)	4.123(2.309 ~ 7.362)	<0.001	4.358(2.334 ~ 8.137)	<0.001	3.520(1.811 ~ 6.842)	<0.001
HDLC 连续变量	0.086(0.043 ~ 0.174)	<0.001	0.110(0.051 ~ 0.236)	<0.001	0.151(0.068 ~ 0.336)	<0.001
HDLC 四分位数/(mmol/L)	0.534(0.444 ~ 0.643)	<0.001	0.569(0.466 ~ 0.695)	<0.001	0.618(0.501 ~ 0.763)	<0.001
Q1(<0.93)	1		1		1	
Q2(0.93 ~ 1.12)	1.455(0.836 ~ 2.535)	0.185	1.327(0.739 ~ 2.380)	0.343	1.493(0.807 ~ 2.765)	0.202
Q3(1.12 ~ 1.40)	0.428(0.249 ~ 0.736)	0.002	0.462(0.261 ~ 0.819)	0.008	0.518(0.283 ~ 0.948)	0.033
Q4(≥1.40)	0.172(0.094 ~ 0.316)	<0.001	0.157(0.078 ~ 0.314)	<0.001	0.224(0.105 ~ 0.481)	<0.001
LDLC 连续变量	1.276(1.036 ~ 1.572)	0.022	1.234(0.988 ~ 1.541)	0.064	1.258(0.995 ~ 1.590)	0.055
LDLC 四分位数/(mmol/L)	1.169(0.987 ~ 1.385)	0.071	1.131(0.942 ~ 1.357)	0.187	1.140(0.942 ~ 1.380)	0.179
Q1(<1.96)	1		1		1	
Q2(1.96 ~ 2.54)	0.824(0.478 ~ 1.422)	0.488	0.731(0.409 ~ 1.306)	0.290	0.734(0.395 ~ 1.366)	0.329
Q3(2.54 ~ 3.21)	1.078(0.630 ~ 1.846)	0.784	0.909(0.502 ~ 1.645)	0.752	1.044(0.560 ~ 1.946)	0.893
Q4(≥3.21)	1.528(0.898 ~ 2.600)	0.118	1.365(0.764 ~ 2.438)	0.294	1.314(0.709 ~ 2.438)	0.386
RLP-C 连续变量	1.709(1.225 ~ 2.385)	0.002	1.909(1.308 ~ 2.786)	0.001	1.596(1.087 ~ 2.344)	0.017
RLP-C 四分位数/(mmol/L)	1.512(1.265 ~ 1.805)	<0.001	1.624(1.335 ~ 1.975)	<0.001	1.531(1.248 ~ 1.878)	<0.001
Q1(<0.42)	1		1		1	
Q2(0.42 ~ 0.60)	1.243(0.699 ~ 2.213)	0.459	1.085(0.555 ~ 2.122)	0.812	1.118(0.552 ~ 2.266)	0.756
Q3(0.60 ~ 0.94)	2.785(1.595 ~ 4.862)	<0.001	3.096(1.641 ~ 5.844)	<0.001	2.648(1.364 ~ 5.144)	0.004
Q4(≥0.94)	3.012(1.716 ~ 5.286)	<0.001	3.576(1.928 ~ 6.630)	<0.001	2.847(1.468 ~ 5.520)	0.002

注:模型 1:未控制变量;模型 2:控制性别、年龄;模型 3:控制性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压、糖尿病。

2.4 限制性立方样条图分析

限制性立方样条图分析显示,在调整混杂因素影响后,RLP-C、TG 与冠心病呈正非线性相关关系($P_{\text{总体}}$ 均<0.001, $P_{\text{非线性}}$ =0.002、0.001),LDLC 与冠心病呈正线性相关关系($P_{\text{总体}}$ =0.044, $P_{\text{非线性}}$ =0.091),HDLC 与冠心病呈负线性相关关系($P_{\text{总体}}$ <0.001, $P_{\text{非线性}}$ =0.120)。随着 RLP-C、TG、LDLC 升高,冠心病发生风险呈上升趋势;随着 HDLC 升高,冠心病发生风险呈下降趋势(图 1)。

2.5 亚组分析

根据 RLP-C、TG 中位数将研究对象分为低 RLP-C 组(<0.60 mmol/L)和高 RLP-C 组(≥0.60 mmol/L)、低 TG 组(<1.41 mmol/L)和高 TG 组(≥1.41 mmol/L)。

按性别、年龄、BMI、吸烟、高血压和糖尿病等因素进行亚组分析和交互作用检验,结果显示,性别与 RLP-C、TG 对发生冠心病的影响存在交互作用($P_{\text{交互}}$ <0.05),女性人群中 RLP-C、TG 与冠心病的关系更为显著。与低 RLP-C 组相比,高 RLP-C 组女性人群发生冠心病的 OR(95% CI)为 5.00(2.44 ~ 10.24)(P <0.001)。与低 TG 组相比,高 TG 组女性人群发生冠心病的 OR(95% CI)为 4.10(2.07 ~ 8.11)(P <0.001)。BMI 与 TG 对发生冠心病的影响亦存在交互作用($P_{\text{交互}}$ <0.05),在 BMI<24 kg/m²的人群中,TG 与冠心病的关系较为显著。其余临床因素与 RLP-C、TG 对发生冠心病的影响不存在交互作用($P_{\text{交互}}$ >0.05;表 4)。

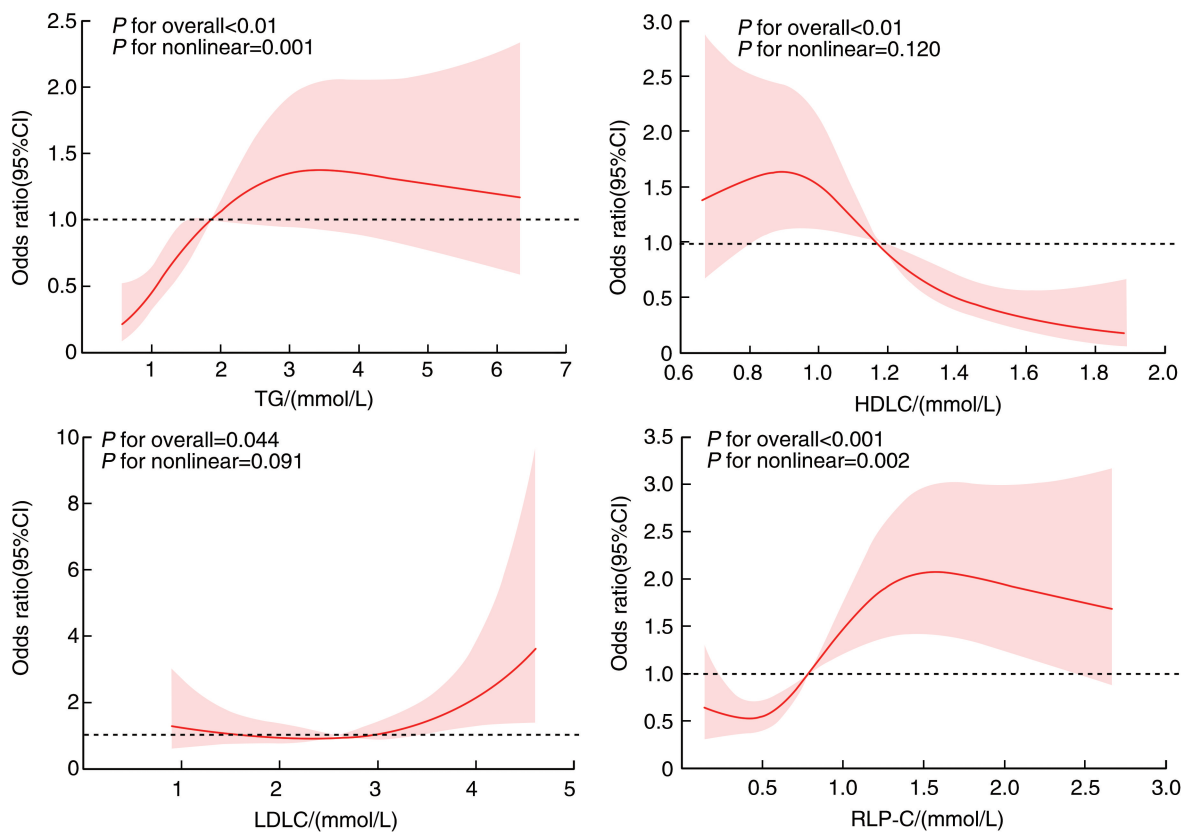


图 1. 不同血脂指标与中年人群发生冠心病关系的限制性立方样条图分析

Figure 1. Restricted cubic spline graph analysis of the relationship between various blood lipid components and CHD in middle-aged people

表 4. RLP-C、TG 与中年人群发生冠心病关系的亚组分析

Table 4. Subgroup analysis of the relationship between RLP-C, TG and CHD in middle-aged people

变量	RLP-C			TG		
	OR (95% CI)	P	P _{交互}	OR (95% CI)	P	P _{交互}
总体人群	2.45 (1.57 ~ 3.81)	<0.001		2.31 (1.50 ~ 3.58)	<0.001	
性别			0.005			0.022
女性	5.00 (2.44 ~ 10.24)	<0.001		4.10 (2.07 ~ 8.11)	<0.001	
男性	1.40 (0.77 ~ 2.56)	0.274		1.48 (0.81 ~ 2.68)	0.200	
年龄			0.162			0.419
<50 岁	7.63 (2.53 ~ 23.03)	<0.001		4.59 (1.71 ~ 12.37)	0.003	
≥50 岁	2.06 (1.24 ~ 3.41)	0.005		2.08 (1.26 ~ 3.43)	0.004	
BMI			0.080			0.034
<24 kg/m ²	3.66 (1.75 ~ 7.67)	<0.001		3.71 (1.80 ~ 7.67)	<0.001	
≥24 kg/m ²	2.06 (1.14 ~ 3.69)	0.016		1.70 (0.96 ~ 3.00)	0.068	
吸烟史			0.247			0.615
否	2.96 (1.73 ~ 5.06)	<0.001		2.51 (1.49 ~ 4.22)	<0.001	
是	1.64 (0.70 ~ 3.84)	0.250		2.07 (0.90 ~ 4.76)	0.087	
高血压			0.662			0.749
否	2.00 (0.96 ~ 4.17)	0.064		1.95 (0.96 ~ 3.97)	0.065	
是	2.76 (1.57 ~ 4.85)	<0.001		2.57 (1.47 ~ 4.49)	<0.001	
糖尿病			0.062			0.298
否	2.98 (1.80 ~ 4.95)	<0.001		2.48 (1.51 ~ 4.08)	<0.001	
是	1.26 (0.41 ~ 3.90)	0.690		1.64 (0.57 ~ 4.72)	0.358	

2.5 ROC 曲线分析

以 RLP-C、TG 为检验变量,冠心病为状态变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,RLP-C、TG 预测中年总体人群发生冠心病的曲线下面积(95% CI)分别为 0.632(0.580 ~ 0.685) ($P<0.001$)、0.663(0.612 ~ 0.713) ($P<0.001$),最佳截断值分别为 0.69 mmol/L、1.33 mmol/L,灵敏度分别为 0.547、0.705,特异度

分别为 0.695、0.574。RLP-C、TG 预测中年女性人群发生冠心病的曲线下面积(95% CI)分别为 0.735(0.659 ~ 0.811) ($P<0.001$)、0.740(0.666 ~ 0.813) ($P<0.001$),最佳截断值分别为 0.69 mmol/L、1.33 mmol/L,灵敏度分别为 0.672、0.770,特异度分别为 0.740、0.630(表 5 和图 2)。

表 5. RLP-C、TG 预测中年人群发生冠心病的 ROC 曲线分析
Table 5. ROC curve of RLP-C, TG in predicting CHD in middle-aged people

参与人群	血脂指标	AUC	95% CI	<i>P</i> 值	约登指数	最佳截断值/(mmol/L)	灵敏度	特异度
总体	RLP-C	0.632	0.580 ~ 0.685	<0.001	0.242	0.69	0.547	0.695
	TG	0.663	0.612 ~ 0.713	<0.001	0.279	1.33	0.705	0.574
女性	RLP-C	0.735	0.659 ~ 0.811	<0.001	0.412	0.69	0.672	0.740
	TG	0.740	0.666 ~ 0.813	<0.001	0.400	1.33	0.770	0.630

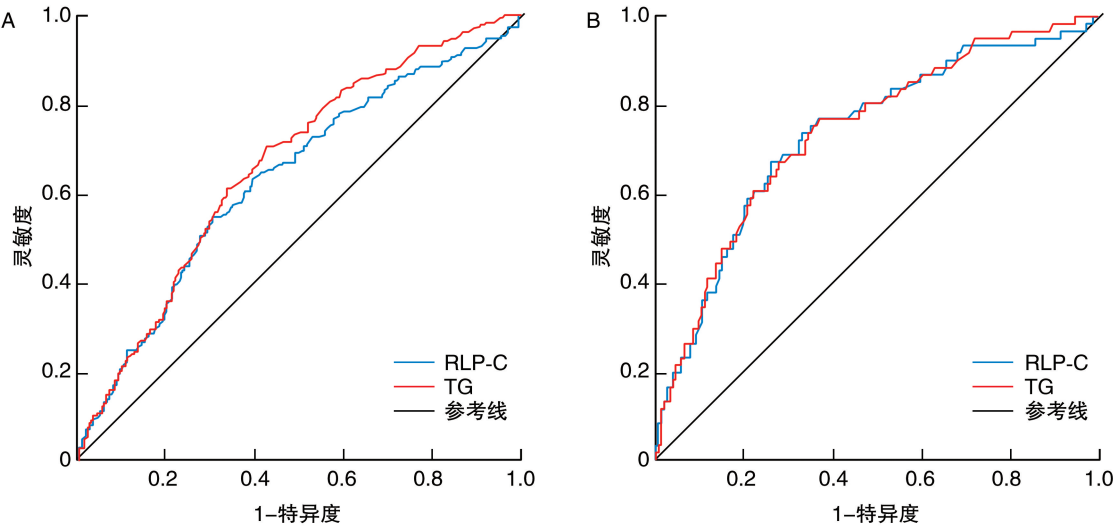


图 2. RLP-C、TG 预测中年人群发生冠心病的 ROC 曲线

A 为总体,B 为女性。

Figure 2. ROC curve analysis of RLP-C, TG in predicting CHD in middle-aged people

3 讨论

越来越多的研究证据显示,RLP-C 和 TG 是动脉粥样硬化的重要危险因素,与冠心病等多种心血管疾病的发生风险增加有关^[7,10-12]。Castañer 等^[13]研究表明,在超重或肥胖的老年受试者中,RLP-C、TG 水平与心血管结局相关,而与 LDLC 无关。一项大规模的孟德尔随机化研究显示,RLP-C 与心血管结局之间存在强大的遗传因果关系,RLP-C 对冠心病和心肌梗死的影响独立于 LDLC^[14]。国内一项开

主要见于心肌梗死和缺血性脑卒中^[15]。另一项开漆研究报道,TG 水平升高是中青年人群发生急性心肌梗死的独立危险因素^[16]。然而,在中年人群中 RLP-C、TG 与冠心病的相关性仍未完全明确。

本研究纳入中年人群为研究对象,探讨血清 RLP-C、TG 与发生冠心病的关系。结果显示,冠心病组 RLP-C、TG 水平明显高于对照组。双变量 Spearman 相关及限制性立方样条图分析显示,RLP-C、TG 与冠心病呈正相关关系。多因素 Logistic 回归分析结果显示,无论作为连续变量还是分类变量,RLP-C、TG 均是中年人群发生冠心病的独立危险因素,并且两者与发生冠心病的相关性大于

LDLC。当 RLP-C 位于第 3、4 四分位数组时,冠心病发生风险是最低四分位组数的 2.648 倍和 2.847 倍;当 TG 位于第 3、4 四分位数组时,冠心病发生风险是最低四分位数组的 3.043 倍和 3.520 倍,与上述国内外研究结果类似。RLP-C 和 TG 之间关系密切。TG 主要存在于 TRL 中,包括肠道吸收的 CM 和肝脏合成的 VLDL。TRL 经脂蛋白脂肪酶水解去除 TG,并经胆固醇酯转移蛋白作用摄取胆固醇酯,形成体积更小、密度更大的 CM 残粒与 VLDL 残粒,即脂蛋白残粒(remnant lipoprotein, RLP),这些残粒中包含的胆固醇即为 RLP-C。RLP-C 水平可反映 TG 和残粒的含量,同时 TG 升高也是 RLP-C 升高的标志^[3]。由于 TG 可被体内大多数细胞降解代谢,不易在斑块中积累,因此 TG 本身并不具有直接致动脉粥样硬化的作用,但 TG 升高的状态下脂代谢途径和代谢效能发生改变,导致 RLP-C 生成过多,RLP-C 可直接参与动脉粥样硬化的形成^[17]。RLP-C 导致动脉粥样硬化性心血管疾病的作用机制如下:(1) RLP-C 进入动脉内皮下并蓄积,与结缔基质结合促进炎症反应,刺激平滑肌细胞增殖。与 LDLC 相比,RLP-C 体积较大,穿透内膜速度较慢,在内膜下停留时间较长,因而更容易被单核巨噬细胞充分摄取形成泡沫细胞。RLP-C 的胆固醇成分达 LDLC 胆固醇成分的 3~4 倍,因此 RLP-C 被认为比 LDLC 具有更强的致动脉粥样硬化能力^[18];(2) RLP-C 可增加炎症性白细胞介素和细胞因子的表达,增加单核细胞的炎症反应。RLP-C 还能诱导慢性低度炎症反应的出现,促进动脉粥样硬化发展,相反,在高水平 LDLC 存在的情况下没有观察到这种现象。RLP-C 还是血浆中主要的氧化脂蛋白,无需像 LDLC 氧化修饰即可发挥致炎作用,有助于斑块的形成和进展^[19];(3) RLP-C 可诱导内皮功能障碍、黏附分子产生和血小板活化,并增加 CD40 和金属蛋白的表达,促使斑块破裂、血栓形成^[20]。此外,随着血液循环中 TG 和 TRL 的升高,胆固醇酯转移蛋白将 HDL 和 LDL 颗粒中的胆固醇酯转换为 TG, TG 被脂蛋白脂肪酶水解后形成小而致密的 HDL 颗粒和小而致密的 LDL 颗粒(small dense low-density lipoprotein, sdLDL),前者容易从肾脏排泄导致 HDLC 下降,后者对 LDL 受体结合的亲和力低,并在循环血液中持续流动很长一段时间,更易沉积于血管壁,具有更强的促进动脉粥样硬化作用^[21]。《中国血脂管理指南(2023 年)》针对动脉粥样硬化性心血管疾病患者及高危人群,建议当接受中等剂量他汀类药物治疗后如 TG>2.3 mmol/L,为进一步降低心

血管疾病风险可给予高纯度 ω -3 脂肪酸或非诺贝特、苯扎贝特治疗^[22]。RLP-C 相关靶向生物制剂的研发和临床试验正在进行中,目前国内外权威血脂指南对于 RLP-C 的具体管理意见,尚未有系统明确的阐述。

本研究通过亚组分析发现,性别与 RLP-C、TG 对发生冠心病的影响存在交互作用($P_{交互}<0.05$),女性人群 RLP-C、TG 与冠心病的关系更为显著。可能与女性更年期雌激素水平下降,血脂代谢异常, TG 及 RLP-C 水平升高有关^[23]。课题组早前的研究亦发现,在所有可改变的心血管传统危险因素中,中年女性与冠心病发生风险关系最大的是 TG,而男性冠心病与吸烟相关性最大,与 TG 相关性较小^[24]。烟草中含有尼古丁和苯并芘等有害物质,可加重体内氧化应激和炎症反应,损害血管内皮细胞,促进脂质沉积和斑块的形成^[25]。中国慢性病前瞻性研究数据显示,在基线无心血管代谢疾病的人群中,与不吸烟者相比,吸烟者首次发生缺血性心脏病、缺血性脑卒中的风险分别增加 23% 和 14%,死亡风险增加 40%^[26]。由于吸烟对心血管的巨大危害,男性人群吸烟对冠心病的影响掩盖了 RLP-C、TG 的作用。与男性相比,女性较少存在吸烟等不良生活习惯,因此 RLP-C、TG 在女性人群中对冠心病的影响较为突出。

综上所述,本研究发现,RLP-C、TG 是中年人群发生冠心病的独立危险因素,两者与发生冠心病的相关性大于 LDLC。因此,在冠心病一级和二级预防的血脂管理中,我们不应只着眼于 LDLC。对 RLP-C、TG 严格控制有望在 LDLC 达标基础上进一步降低冠心病发病风险,改善其预后。RLP-C、TG 的早期筛查以及长期抑制有可能成为未来冠心病防治的重点。不可否认,本研究亦存在一定的局限性:首先,样本量偏小难免产生一定程度的偏倚;其次,本研究为单中心回顾性研究,有待开展多中心前瞻性研究,进一步验证该结论。

[参考文献]

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2022. Overview of report on cardiovascular health and diseases in China 2022[J]. Chin J Cardiovase Res, 2023, 21(7): 577-600.
- [2] HOOGEVEEN R C, BALLANTYNE C M. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation[J].

- Clin Chem, 2021, 67(1): 143-153.
- [3] STÜRZEBECKER P E, KATZMANN J L, LAUFS U. What is 'remnant cholesterol'? [J]. Eur Heart J, 2023, 44(16): 1446-1448.
- [4] IBARRETXE D, MASANA L. Triglyceride metabolism and classification of hypertriglyceridemias[J]. Clin Investig Arterioscler, 2021, 33(Suppl 2): 1-6.
- [5] WANG Z, LI M, XIE J, et al. Association between remnant cholesterol and arterial stiffness: a secondary analysis based on a cross-sectional study[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2022, 24(1): 26-37.
- [6] DELIALIS D, GEORGIPOULOS G, AIVALIOTI E, et al. Remnant cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Hellenic J Cardiol, 2023, 74: 48-57.
- [7] GABANI M, SHAPIRO M D, TOTH P P. The role of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Eur Cardiol, 2023, 18: e56.
- [8] AUSTEN W G, EDWARDS J E, FRYE R L, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc committee for grading of coronary artery disease, council on cardiovascular surgery, American heart association[J]. Circulation, 1975, 51(4 Suppl): 5-40.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409.
- [10] YANG X H, ZHANG B L, CHENG Y, et al. Association of remnant cholesterol with risk of cardiovascular disease events, stroke, and mortality: a systemic review and Meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2023, 371: 21-31.
- [11] BONFIGLIO C, LEONE C M, SILVEIRA L V A, et al. Remnant cholesterol as a risk factor for cardiovascular, cancer or other causes mortality: a competing risks analysis[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(11): 2093-2102.
- [12] 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. Research status of remnant cholesterol and cardiovascular disease risk[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(7): 640-644.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 李旭阳, 杨爽, 郭子墨, 等. 富含甘油三酯的脂蛋白中的胆固醇对心血管疾病及全因死亡的影响[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(9): 920-927.
- LI X Y, YANG S, GUO Z M, et al. Impact of triglyceride-rich lipoprotein-cholesterol on cardiovascular disease and all-cause mortality[J]. Chin Circul J, 2022, 37(9): 920-927.
- [16] 郁静, 侯旗旗, 韩全乐, 等. 甘油三酯水平与中青年人群急性心肌梗死发病风险的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(2): 152-157.
- YU J, HOU Q Q, HAN Q L, et al. Association between triglycerides level and the risk of acute myocardial infarction in young and middle-aged population [J]. Chin Circul J, 2023, 38(2): 152-157.
- [17] BARATTA F, COCOMELLO N, CORONATI M, et al. Cholesterol remnants, triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular risk [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4268.
- [18] PINTÓ X, FANLO M, ESTEVE V, et al. Remnant cholesterol, vascular risk, and prevention of atherosclerosis [J]. Clin Investig Arterioscler, 2023, 35(4): 206-217.
- [19] ELÍAS-LÓPEZ D, DOI T, NORDESTGAARD BG, et al. Remnant cholesterol and low-grade inflammation jointly in atherosclerotic cardiovascular disease: implications for clinical trials [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2024, 27(2): 125-135.
- [20] BERNELOT MOENS S J, VERWEIJ S L, SCHNITZLER J G, et al. Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and a multilevel cellular immune response in humans [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(5): 969-975.
- [21] MIURA Y, SUZUKI H. Hypertriglyceridemia and atherosclerotic carotid artery stenosis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 16224.
- [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(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.
- Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management (2023)[J]. Chin Circul J, 2023, 38(3): 237-271.
- [23] YERLY A, VAN DER VORST E P C, BAUMGARTNER I, et al. Sex-specific and hormone-related differences in vascular remodelling in atherosclerosis [J]. Eur J Clin Invest, 2023, 53(1): e13885.
- [24] 李其华, 陈慧生, 陈见红. 甘油三酯葡萄糖指数评估不同性别中年人群发生冠心病的价值 [J]. 中国心血管病研究, 2024, 22(5): 448-453.
- LI Q H, CHEN H S, CHEN J H. The value of triglyceride-glucose index in evaluating coronary heart disease in middle-aged people of different genders [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2024, 22(5): 448-453.
- [25] KOTLYAROV S. The role of smoking in the mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8725.
- [26] HAN Y, HU Y, YU C, et al. Lifestyle, cardiometabolic disease, and multimorbidity in a prospective Chinese study [J]. Eur Heart J, 2021, 42(34): 3374-3384.
- (此文编辑 许雪梅)