

## 残余胆固醇对急性冠脉综合征合并/不合并糖尿病患者远期预后的影响

叶滔 童琳 崔彩艳 成联超 童兰 蔡琳

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

**【摘要】目的** 探究残余胆固醇对急性冠脉综合征(ACS)合并或不合并糖尿病患者远期预后的影响。**方法** 纳入2017年1月—2019年6月于成都市11家医院就诊的ACS患者,根据是否合并糖尿病分为非糖尿病组和糖尿病组。再根据残余胆固醇水平(临界值0.8 mmol/L)分为残余胆固醇<0.8 mmol/L和残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L两个亚组。进行随访,观察其主要不良心脑血管事件(MACCE),包括全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中和再次血运重建事件的发生率。分别在非糖尿病和糖尿病患者中,比较残余胆固醇<0.8 mmol/L和残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L两组在随访期间MACCE发生率。**结果** 本研究纳入ACS患者1568例;非糖尿病患者1162例,其中残余胆固醇<0.8 mmol/L组954例,残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L组208例;糖尿病患者406例,其中残余胆固醇<0.8 mmol/L组311例,残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L组95例。中位随访时间为14个月(8个月,21个月)。多因素Cox回归分析显示:非糖尿病患者中,残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L是ACS患者MACCE发生的独立预测因子( $HR=1.786$ , 95%  $CI$  1.031~3.094,  $P=0.039$ );在糖尿病患者中,残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L不是ACS患者MACCE发生的独立预测因子( $HR=0.962$ , 95%  $CI$  0.486~1.904,  $P=0.912$ )。**结论** 残余胆固醇是ACS不合并糖尿病患者远期不良预后的独立预测因子,并不是ACS合并糖尿病患者远期不良预后的独立预测因子。

**【关键词】** 残余胆固醇;急性冠脉综合征;糖尿病;远期预后

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.019

## Effect of Residual Cholesterol on Long-Term Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome with or without Diabetes Mellitus

YE Tao, TONG Lin, CUI Caiyan, CHENG Lianchao, TONG Lan, CAI Lin

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the impact of residual cholesterol on the long-term prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** ACS patients treated at 11 hospitals in Chengdu from January 2017 to June 2019 were included in the study. Patients were divided into non-diabetic group and diabetic group based on whether they had diabetes mellitus. Subsequently they were divided into residual cholesterol < 0.8 mmol/L and residual cholesterol  $\geq$  0.8 mmol/L subgroups based on residual cholesterol levels (threshold 0.8 mmol/L). The study endpoints were major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE), including all-cause death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and revascularization. The incidence of MACCE in the residual cholesterol < 0.8 mmol/L group and residual cholesterol  $\geq$  0.8 mmol/L group were compared. **Results** Our study included 1568 ACS patients, of whom 1162 patients were non-diabetic patients. Among them, 954 patients were in the residual cholesterol < 0.8 mmol/L group, and 208 patients were in the residual cholesterol  $\geq$  0.8 mmol/L group. There were 406 diabetic patients, with 311 patients in the residual cholesterol < 0.8 mmol/L group and 95 patients in the residual cholesterol  $\geq$  0.8 mmol/L group. The median follow-up time was 14 months (8, 21 months). In non-diabetic patients, residual cholesterol  $\geq$  0.8 mmol/L was an independent predictor of MACCE in ACS patients ( $HR=1.786$ , 95%  $CI$  1.031~3.094,  $P=0.039$ ). However, in diabetic patients, residual cholesterol  $\geq$  0.8 mmol/L was not an independent predictor of MACCE in ACS patients ( $HR=0.962$ , 95%  $CI$  0.486~1.904,  $P=0.912$ ). **Conclusion** High level residual cholesterol is an independent predictor of long-term poor prognosis in ACS patients without diabetes mellitus, but not in ACS patients with diabetes mellitus.

**【Keywords】** Residual cholesterol; Acute coronary syndrome; Diabetes mellitus; Long-term prognosis

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是指冠状动脉内不稳定的粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成而导致的急性心肌缺血综合征,是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)中急性发病的临床类型<sup>[1]</sup>。近年来,随着经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植术等再灌注措施以及胸痛中心的发展,ACS 患者的救治效率得到提高<sup>[2]</sup>。然而,尽管按照指南要求进行规范诊疗,部分 ACS 患者的再发心肌梗死、再次血运重建、脑卒中和死亡等主要不良心脑血管事件(main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)发生风险依然较高<sup>[3]</sup>,这表明仍有影响 ACS 患者远期预后的危险因素未被识别。

残余胆固醇是甘油三酯脂蛋白中的胆固醇含量,由空腹状态下中密度脂蛋白胆固醇、极低密度脂蛋白胆固醇中的胆固醇含量与非空腹状态下乳糜微粒中的胆固醇含量构成,即总胆固醇-高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)-低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,残余胆固醇能够促进单核细胞活

化、促使炎症细胞因子上调及促血栓形成因子生成增加,进而促进动脉粥样硬化的发生及发展。既往多项研究<sup>[6-7]</sup>表明不论是否服用降血脂药、不论 LDL-C 水平,残余胆固醇是稳定性冠心病、ACS 患者残余风险的预测因子。但残余胆固醇在糖尿病与非糖尿病患者中的预测价值是否相同,目前相关研究的结论不一致<sup>[8-9]</sup>。因此,本研究欲探究残余胆固醇对 ACS 合并或不合并糖尿病患者 MACCE 发生风险的预测效果,为改善 ACS 患者远期预后提供具有临床指导意义的数据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2017 年 1 月—2019 年 6 月于成都市 11 家医院就诊的 ACS 患者。排除标准:(1)总胆固醇、HDL-C、LDL-C 数据缺失;(2)年龄 < 18 岁;(3)糖尿病情况不明;(4)随访数据缺失;(5)严重肝、肾、脑疾病,肥厚型心肌病,扩张型心肌病和肿瘤晚期;(6)既往脑卒中病史的患者。纳入及排除流程详见图 1。本研究获得成都市第三人民医院伦理委员会的批准,审批号为成都三院伦[2019]S-67。

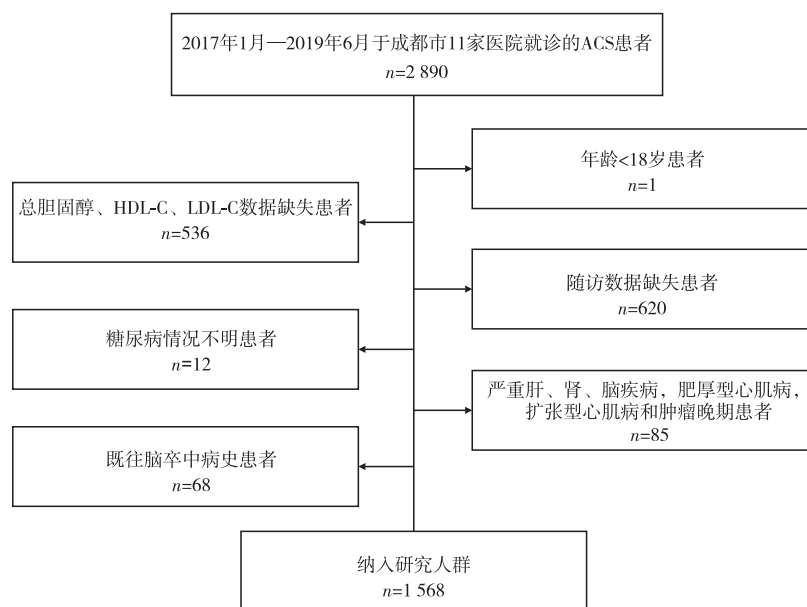


图 1 患者纳入及排除流程图

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组

本研究中总胆固醇、HDL-C、LDL-C 的测量均为空腹至少 8 h 后检测。残余胆固醇水平的计算方式为总胆固醇水平减去 HDL-C、LDL-C 水平<sup>[10]</sup>。

根据是否合并糖尿病,将纳入人群分为非糖尿病组和糖尿病组。再根据既往大型研究<sup>[6,11]</sup>确定的残余胆固醇临界值 0.8 mmol/L 分组,分为残余胆固醇 <

0.8 mmol/L 和残余胆固醇  $\geq 0.8$  mmol/L 两个亚组。

#### 1.2.2 资料收集

收集患者基线资料:(1)人口学及病史资料,包括年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、既往冠心病病史;(2)入院时症状和体征,包括发病时症状、收缩压、心率、Killip 分级;(3)检验指标,包括脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌酐、C 反应蛋白、血红蛋白、血糖、总胆固醇、HDL-C、LDL-C 等,其中

BNP、心肌酐、C 反应蛋白、血红蛋白、血糖均为入院时水平;(4)是否接受 PCI 治疗,冠状动脉病变情况;(5)出院带药情况。

### 1.2.3 终点事件

终点事件为 MACCE,包括:全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中和再次血运重建。

### 1.2.4 随访

分别在住院期间、出院 1 个月、6 个月、1 年和 2 年对患者进行随访。通过门诊、电话对患者进行随访或通过病历系统查询再次入院记录,收集患者随访资料,包括是否死亡及死亡原因、是否发生心肌梗死、是否进行血运重建治疗、是否发生脑卒中及类型和各事件发生时间。

### 1.2.5 相关定义

活动吸烟定义为连续或累计吸烟 6 个月及以上且入院前 30 d 内吸烟;已戒烟定义为既往吸烟,但目前不吸烟。

高血压定义为在未使用抗高血压药的情况下,诊室收缩压 $\geq 140$  mmHg (1 mmHg = 0.133 3 kPa) 和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg 或既往已确诊为高血压目前正接受降压治疗。

糖尿病具备下列任意 1 条即可:(1)具有典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降)且随机静脉血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;(2)空腹静脉血糖 $\geq 7.0$  mmol/L;(3)口服葡萄糖耐量试验:葡萄糖负荷后 2 h 血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;(4)既往已确诊为糖尿病目前正接受降糖治疗。

多支血管病变定义为冠状动脉狭窄 $\geq 75\%$ 的血管为 2 支及以上。

### 1.2.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以比率或构成比表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验分析。非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示,组间比较采用非参数检验。通过 Kaplan-Meier 法

估测并绘制生存曲线,并采用 log-rank 检验。以是否发生 MACCE 为因变量,以年龄、性别、吸烟、高血压、收缩压、心率、心肌酐、白细胞、血红蛋白、血糖、是否接受 PCI 等为自变量,分别进行单因素 Cox 回归分析。然后将单因素 Cox 回归分析中  $P < 0.1$  的自变量、有临床意义的变量以及残余胆固醇纳入多因素 Cox 回归分析中,分析残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 是否为 ACS 患者 MACCE 的独立预测因子。本研究对于缺失数据未做任何处理,纳入统计分析的样本量均为各指标实际观测样本量。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 研究结果

本研究纳入 2017 年 1 月—2019 年 6 月于成都市 11 家综合医院就诊的 ACS 患者 1 568 例,男性 1 120 例 (71.4%),平均年龄 ( $65.7 \pm 13.5$ ) 岁;中位随访时间为 14 个月 (8 个月,21 个月),在随访期间分别有 74 例 (4.7%) 患者发生院内死亡、114 例 (7.3%) 患者发生院外死亡、17 例 (1.1%) 患者发生心肌梗死、43 例 (2.7%) 患者发生脑卒中、76 例 (4.8%) 患者接受血运重建治疗,MACCE 发生率为 20.7%。

纳入患者中,非糖尿病患者 1 162 例,其中残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组 954 例,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组 208 例;糖尿病患者 406 例,其中残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组 311 例,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组 95 例。

### 2.1 患者基线资料比较

不同组别患者临床基线特征比较详见表 1。在非糖尿病患者中,与残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组相比,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组患者年龄更小 ( $P < 0.001$ ),但性别、吸烟史、高血压、入院时血压、接受 PCI 比例等临床特征在两组间差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。在糖尿病患者中,与残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组相比,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组患者年龄更小,收缩压更高,BNP 水平更高 ( $P$  均  $< 0.05$ ),但性别、吸烟史、心率、血红蛋白、接受 PCI 比例等在两组间差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

表 1 组间临床基线特征比较

变量	非糖尿病患者				糖尿病患者			
	$n(n_1/n_2)$	残余胆固醇 $< 0.8$ mmol/L 组	残余胆固醇 $\geq 0.8$ mmol/L 组	$P$	$n(n_1/n_2)$	残余胆固醇 $< 0.8$ mmol/L 组	残余胆固醇 $\geq 0.8$ mmol/L 组	$P$
年龄/岁	1 162 (954/208)	$66.0 \pm 13.6$	$60.5 \pm 14.4$	$< 0.001$	406 (311/95)	$69.3 \pm 11.7$	$63.2 \pm 12.6$	$< 0.001$
女性/[ $n(\%)$ ]	1 162 (954/208)	236 (24.7)	56 (26.9)	0.510	406 (311/95)	117 (37.6)	39 (41.1)	0.547
ACS 分类/[ $n(\%)$ ]	1 162 (954/208)			0.899	406 (311/95)			0.813
UA		227 (23.8)	49 (23.6)			80 (25.7)	25 (26.3)	
NSTEMI		219 (23.0)	45 (21.6)			86 (27.7)	29 (30.5)	
STEMI		508 (53.2)	114 (54.8)			145 (46.6)	41 (43.2)	

续表

变量	非糖尿病患者				糖尿病患者			
	$n(n_1/n_2)$	残余胆固醇 < 0.8 mmol/L 组	残余胆固醇 ≥ 0.8 mmol/L 组	$P$	$n(n_1/n_2)$	残余胆固醇 < 0.8 mmol/L 组	残余胆固醇 ≥ 0.8 mmol/L 组	$P$
吸烟史/[ $n(\%)$ ]	1 159(952/207)			0.173	405(311/94)			0.710
不吸烟		467(49.1)	89(43.0)			186(59.8)	55(58.5)	
已戒烟		106(11.1)	21(10.1)			30(9.6)	7(7.4)	
活动吸烟		379(39.8)	97(46.9)			95(30.5)	32(34.0)	
冠心病史/[ $n(\%)$ ]	1 159(953/206)	158(16.6)	25(12.1)	0.113	404(310/94)	83(26.8)	12(12.8)	0.005
高血压/[ $n(\%)$ ]	1 162(954/208)	504(52.8)	95(45.7)	0.061	406(311/95)	222(71.4)	74(77.9)	0.211
入院时症状/[ $n(\%)$ ]								
胸痛	1 127(923/204)	881(95.4)	195(95.6)	0.931	392(300/92)	275(91.7)	88(95.7)	0.201
大汗	1 127(923/204)	219(23.7)	66(32.4)	0.010	392(300/92)	68(22.7)	23(25.0)	0.643
恶心/呕吐	1 127(923/204)	67(7.3)	19(9.3)	0.317	392(300/92)	30(10.0)	10(10.9)	0.810
呼吸困难	1 127(923/204)	42(4.6)	14(6.9)	0.169	392(300/92)	21(7.0)	7(7.6)	0.843
晕厥	1 127(923/204)	35(3.8)	5(2.5)	0.349	392(300/92)	10(3.3)	5(5.4)	0.358
SBP/mmHg	1 153(946/207)	132.32 ± 24.57	134.38 ± 25.76	0.278	405(310/95)	132.46 ± 24.14	143.89 ± 24.21	<0.001
心率/(次·min <sup>-1</sup> )	1 151(945/206)	83(70,91)	53(46,75)	0.628	403(308/95)	90(79,95)	82(69,83)	0.138
Killip 分级 ≥ II 级/[ $n(\%)$ ]	867(711/156)	260(36.6)	55(35.3)	0.758	295(227/68)	94(41.4)	16(23.5)	0.007
BNP/(ng·L <sup>-1</sup> )	773(630/143)	214.60 (168.00,480.45)	80 (42.45,337.50)	0.001	262(209/53)	384.50 (105.10,956.70)	481.00 (341.00,485.55)	0.023
肌酐/(μmol·L <sup>-1</sup> )	1 121(929/192)	86.30 (70.73,113.83)	70.70 (62.90,83.95)	0.110	397(306/91)	95.00 (64.60,102.70)	90.00 (70.00,109.50)	0.029
CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	496(406/90)	5.04 (2.28,22.25)	5.90 (2.10,13.82)	0.416	165(126/39)	6.36 (3.55,9.20)	4.23 (2.17,17.87)	0.479
血红蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	1 106(911/195)	135(122,149)	146(139,159)	0.005	383(295/88)	141(119,146)	127(119,129)	0.090
血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1 073(888/185)	6.95 (6.37,9.67)	5.67 (4.67,6.80)	0.989	379(292/87)	8.13 (7.25,13.21)	12.57 (10.79,15.63)	0.300
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1 162(954/208)	4.19 (3.55,4.87)	5.31 (4.39,6.13)	<0.001	406(311/95)	3.98 (3.39,4.73)	4.94 (4.48,5.77)	<0.001
LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1 162(954/208)	2.55 (2.02,3.16)	2.93 (2.17,3.60)	<0.001	406(311/95)	2.42 (1.96,3.03)	2.82 (2.23,3.44)	0.010
HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1 162(954/208)	1.15 (0.97,1.36)	1.08 (0.91,1.35)	0.010	406(311/95)	1.08 (0.89,1.26)	0.97 (0.86,1.15)	0.080
PCI/[ $n(\%)$ ]	1 162(954/208)	602(63.1)	136(65.4)	0.536	406(311/95)	189(60.8)	69(72.6)	0.036
冠状动脉多支病变/[ $n(\%)$ ]	616(497/119)	188(37.8)	39(32.8)	0.305	209(146/63)	63(43.2)	21(33.3)	0.184
左主干或左前降支病变/[ $n(\%)$ ]	617(498/119)	271(54.4)	73(61.3)	0.172	195(142/53)	76(53.5)	34(64.2)	0.183
出院带药/[ $n(\%)$ ]								
双联抗血小板药	955(782/173)	760(97.2)	172(99.4)	0.083	342(255/87)	230(90.2)	80(92.0)	0.421
降脂药物	1 042(855/187)	814(95.2)	183(97.9)	0.106	366(275/91)	264(96.0)	88(96.7)	0.762
β受体阻滞剂	1 039(852/187)	580(68.1)	128(68.4)	0.921	364(275/89)	192(69.8)	70(78.7)	0.107
ACEI/ARB	1 032(845/187)	485(57.4)	106(56.7)	0.859	360(271/89)	134(49.4)	65(73.0)	<0.001

注： $n_1$ ，残余胆固醇 < 0.8 mmol/L 组的实际样本量； $n_2$ ，残余胆固醇 ≥ 0.8 mmol/L 组的实际样本量。UA，不稳定型心绞痛；NSTEMI，非 ST 段抬高型心肌梗死；STEMI，ST 段抬高型心肌梗死；SBP，收缩压；CRP，C 反应蛋白；TC，总胆固醇；ACEI，血管紧张素转化酶抑制剂；ARB，血管紧张素 II 受体拮抗剂。1 mmHg = 0.133 3 kPa。

## 2.2 随访期间 MACCE 累积发生率的组间比较

如图 2 所示,在随访期间,所有 ACS 患者中,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组 MACCE 累积发生率高于残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组( $HR = 1.665$ , 95%  $CI$  1.204 ~ 2.304,  $P = 0.002$ )。

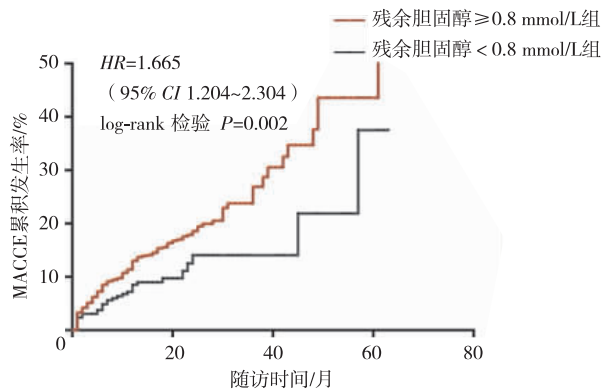


图2 两组患者 MACCE 发生率的 Kaplan-Meier 曲线图

如图 4 所示,在随访期间,糖尿病患者中,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组与残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组患者相比,两组间 MACCE 累积发生率差异无统计学意义( $HR = 1.332$ , 95%  $CI$  0.774 ~ 2.292,  $P = 0.395$ )。

## 2.3 多因素 Cox 回归分析结果

对所有纳入研究的患者进行多因素 Cox 回归分析,结果表明:(1)在非糖尿病患者中,年龄、Killip 分级 $\geq$  II 级、心率、残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 是 ACS 患者 MACCE 发生的独立预测因子(见表 2);(2)在糖尿病患者中,年龄、肌酐是 ACS 患者 MACCE 发生的独立预测因子,而残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 不是 ACS 患者 MACCE 发生的独立预测因子(见表 3)。

如图 3 所示,非糖尿病患者中,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 组 MACCE 累积发生率高于残余胆固醇 $< 0.8$  mmol/L 组( $HR = 2.001$ , 95%  $CI$  1.169 ~ 2.625,  $P = 0.011$ )。

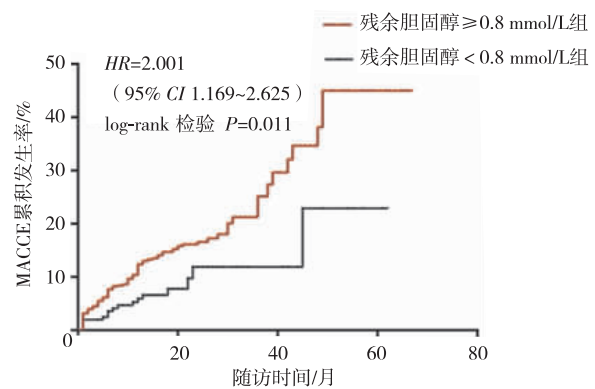


图3 非糖尿病患者中两组患者 MACCE 发生率的 Kaplan-Meier 曲线图

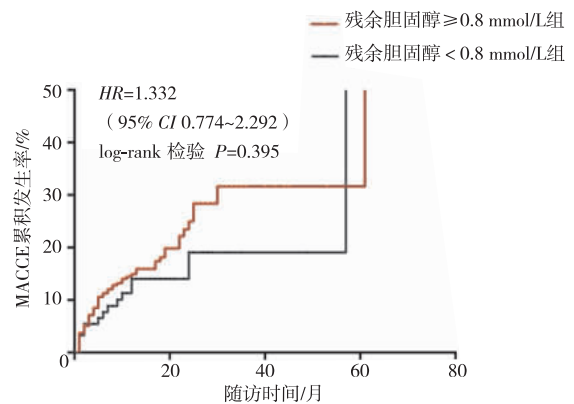


图4 糖尿病患者中两组患者 MACCE 发生率的 Kaplan-Meier 曲线图

表2 非糖尿病患者 MACCE 的多因素 Cox 回归分析

变量	$\beta$	$P$	$HR$	95% $CI$
性别(男性 vs 女性)	0.106	0.585	1.111	0.816 ~ 2.234
年龄	0.045	$< 0.001$	1.046	1.023 ~ 1.066
Killip 分级 $\geq$ II 级	0.540	0.002	1.716	0.982 ~ 1.001
心率	0.011	0.004	1.011	0.997 ~ 1.018
血肌酐	0.001	0.205	1.001	1.002 ~ 1.003
血糖	0.015	0.169	1.015	0.959 ~ 1.068
血红蛋白	-0.002	0.712	0.998	1.043 ~ 1.164
PCI	-0.285	0.126	0.752	0.947 ~ 1.036
残余胆固醇 $\geq 0.8$ mmol/L	-0.580	0.039	1.786	1.031 ~ 3.094

## 3 讨论

本研究结果发现,残余胆固醇 $\geq 0.8$  mmol/L 是 ACS 不合并糖尿病患者远期 MACCE 的独立预测因

子,而非 ACS 合并糖尿病患者。本研究结果可能为降低 ACS 患者心血管残余风险、改善 ACS 患者的预后提供一种新思路。

表 3 糖尿病患者 MACCE 的多因素 Cox 回归分析

变量	$\beta$	<i>P</i>	HR	95% CI
性别(男性 vs 女性)	0.402	0.162	1.495	0.851 ~ 2.626
年龄	0.048	0.001	1.049	1.021 ~ 1.078
Killip 分级 $\geq$ II 级	0.412	0.120	1.510	0.898 ~ 2.538
心率	0.006	0.259	1.006	0.995 ~ 1.018
血肌酐	0.003	0.007	1.003	1.001 ~ 1.004
血糖	0.020	0.244	1.021	0.986 ~ 1.056
血红蛋白	0.001	0.961	1.000	0.987 ~ 1.014
PCI	-0.531	0.064	0.588	0.366 ~ 1.031
残余胆固醇 $\geq$ 0.8 mmol/L	-0.038	0.912	0.962	0.486 ~ 1.904

不同研究中残余胆固醇的临界值不同。既往研究采用不同方法将残余胆固醇的临界值定在 0.505 mmol/L<sup>[12]</sup>、0.1 mmol/L<sup>[6]</sup>、0.8 mmol/L<sup>[11,13]</sup>等,采用的方法为三分位法、四分位法或者 ROC 曲线等。在这些研究中,PREDIMED 研究<sup>[11]</sup>是一项多中心研究,纳入 6 901 例患者,中位随访时间 4.8 年,结果发现无论 LDL-C 水平如何,残余胆固醇  $\geq$  0.8 mmol/L 的患者主要不良心血管事件发生风险高。但该研究纳入的人群主要为欧洲人群,0.8 mmol/L 的临界值是否适用于亚洲人群尚无定论。Huh 等<sup>[13]</sup>的研究纳入 1 956 452 例既往无冠心病的患者,中位随访时间 8.1 年,随访冠心病发生率,结果显示无论 LDL-C 水平是否  $\leq$  2.58 mmol/L,残余胆固醇  $\geq$  0.8 mmol/L 的患者具有更高的冠心病发生风险。统一的临界值研究更有利于临床治疗干预,0.8 mmol/L 这个临界值适用于欧洲及亚洲人群,且为多中心、大样本研究的研究结果。因此本研究亦采用残余胆固醇 0.8 mmol/L 作为临界值。

既往研究<sup>[14]</sup>纳入接受 PCI 的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)患者 2 419 例,发现高水平的残余胆固醇是 NSTEMI-ACS 患者远期 MACCE 的独立预测因子。进一步进行亚组分析发现,在 NSTEMI-ACS 合并糖尿病患者中残余胆固醇依然是其独立预测因子,但在非糖尿病患者中差异不具有统计学意义。与上述研究结果相同的是,本研究亦发现在 ACS 患者中,高水平的残余胆固醇是 ACS 患者远期不良预后的预测因子。残余胆固醇与不良预后相关的机制可能有:第一,与 LDL-C 不同,残余胆固醇直径较大( $>75$  nm),不能直接穿过动脉壁,仅达内皮下间隙,被巨噬细胞吞噬,随后被肝脂肪酶分解为直径  $<70$  nm 的分子,进入动脉内膜,在内膜中蓄积,导致动脉粥样硬化斑块形成<sup>[15]</sup>;第二,残余胆固醇可上调促炎因子的表达、促进组织因子生成、促进血小板聚集,具有促进动脉粥样硬化和促进血栓形成的作用<sup>[16]</sup>;第三,残余胆固醇表面的

脂蛋白脂肪酶促使游离脂肪酸、单酰甘油及其他分子释放,这些分子均可导致局部损伤及炎症<sup>[17]</sup>;第四,高水平的残余胆固醇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<sup>[18]</sup>。这些均可导致 ACS 患者 MACCE 的发生。

但与上述研究不同的是,在对糖尿病、非糖尿病患者进行亚组分析后,发现残余胆固醇对 ACS 不合并糖尿病患者的远期 MACCE 具有预测价值,而不是 ACS 合并糖尿病患者。可能的原因是:第一,本研究中,糖尿病患者 MACCE 发生率远高于非糖尿病患者(22.4% vs 17.7%)。糖尿病作为众所周知的心血管不良预后独立危险因素<sup>[19]</sup>,可能掩盖了残余胆固醇对 ACS 患者临床结局的影响。第二,本研究中,糖尿病患者样本量相对较小,可能对结果产生一定的影响。因此本研究结果显示残余胆固醇对 ACS 患者不良预后的预测能力更适用于非糖尿病患者。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究纳入的人群集中在 ACS 患者,研究结果不适用于稳定性冠心病患者;(2)研究中未收集患者入院前是否接受降脂治疗、降脂治疗时间以及随访过程中的血脂水平,这对研究结果有一定的影响;(3)本研究中糖尿病患者的样本量较小,可能对研究结果产生一定的影响。

#### 4 结论

与 ACS 合并糖尿病患者相比,残余胆固醇是 ACS 不合并糖尿病患者远期不良预后的独立预测因子。对残余胆固醇进行干预治疗,可降低 ACS 不合并糖尿病患者远期 MACCE 发生率,进一步改善其预后。

#### 参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6): 1-130.
- [2] 成联超,陈应忠,叶滔,等. 区域协同救治体系在 ST 段抬高型心肌梗死患者行转运急诊经皮冠状动脉介入治疗中的作用[J]. 实用心脑血管病杂志,2020,28(3):88-92.
- [3] Cui CY,Ye T,Cheng LC,et al. Lipoprotein a combined with fibrinogen as an

- independent predictor of long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome; a multi-center retrospective study[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(10):322.
- [4] Ganda OP. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(3):105-113.
- [5] Heo JH, Jo SH. Triglyceride-rich lipoproteins and remnant cholesterol in cardiovascular disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2023, 38(38):e295.
- [6] Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, et al. Remnant lipoproteins are residual risk factor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and on-statin low-density lipoprotein cholesterol levels <70 mg/dL[J]. *Circ J*, 2019, 83(6):1302-1308.
- [7] Yang J, Wang Y, Xi Z, et al. Remnant-like particle cholesterol and the risk of major adverse cardiovascular events; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(12):452.
- [8] Martin SS, Faridi KF, Joshi PH, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and mortality after acute myocardial infarction: further evidence for a hypercholesterolemia paradox from the TRIUMPH registry[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(11):660-667.
- [9] Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1):116-127.
- [10] Wang QC, Wang ZY. Comparative analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio and remnant cholesterol in predicting cardiovascular events and mortality in general adult population[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):22362.
- [11] 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.
- [12] Qin Z, Zhou K, Li YP, et al. Remnant lipoproteins play an important role of instant restenosis in type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention; a single-centre observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):11.
- [13] Huh JH, Han KD, Cho YK, et al. Remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes; a nationwide longitudinal cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):228.
- [14] Zhao Q, Zhang TY, Cheng YJ, et al. Prognostic impact of estimated remnant-like particle cholesterol in patients with differing glycometabolic status: an observational cohort study from China[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):179.
- [15] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights; a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2313-2330.
- [16] 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.
- [17] Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5):858-866.
- [18] Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Schnitzler JG, 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.
- [19] 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]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(7):485-508.

收稿日期:2024-02-18

(上接第 761 页)

- [17] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):91-112.
- [18] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(9):e008024.
- [19] Naderi N, Hemmatinafar M, Gaeini AA, et al. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBP $\beta$  in rats after myocardial infarction[J]. *Life Sci*, 2019, 221:319-326.
- [20] Wu G, Guo Y, Li M, et al. Exercise enhances branched-chain amino acid catabolism and decreases cardiac vulnerability to myocardial ischemic injury[J]. *Cells*, 2022, 11(10):1706.
- [21] Zhang YM, Lu Y, Tang Y, et al. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Disabil Rehabil*, 2016, 38(3):268-276.
- [22] Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP, et al. Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(1):43-51.
- [23] Chen H, Chen C, Spanos M, et al. Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):306.
- [24] Wang H, Xie Y, Guan L, et al. Targets identified from exercised heart: killing multiple birds with one stone[J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1):23.
- [25] Liao Z, Li D, Chen Y, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12):8328-8342.
- [26] Boon RA, Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3):135-142.
- [27] Puhl SL, Müller A, Wagner M, et al. Exercise attenuates inflammation and limits scar thinning after myocardial infarction in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(2):H345-H359.
- [28] Feng L, Li B, Cai M, et al. Resistance exercise alleviates the prefrontal lobe injury and dysfunction by activating SESN2/AMPK/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway and inhibiting oxidative stress and inflammation in mice with myocardial infarction[J]. *Exp Neurol*, 2023, 370:114559.

收稿日期:2024-01-04