

残余胆固醇与心血管疾病相关的研究进展

曹紫晨, 付真彦*

新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

血脂异常被认为是心血管疾病发生和发展的罪魁祸首, 近几十年来, 以低密度脂蛋白胆固醇为靶点的降脂疗法的益处已研究明确, 然而, 即使降脂药物将低密度脂蛋白降至推荐浓度, 以及高血压等其他风险因素得到很好控制后, 发生ASCVD的风险仍然存在, 近些年越来越多的研究发现, 残余胆固醇在动脉粥样硬化性心血管疾病发病的残余风险中扮演着越来越重要的预测作用。现将关于残余胆固醇的最新研究做如下综述。

关键词

残余胆固醇, 心血管疾病, 治疗, 血脂代谢

Research Progress on the Relationship between Remnant Cholesterol and Cardiovascular Diseases

Zichen Cao, Zhenyan Fu*

Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29th, 2024; accepted: Feb. 23rd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

Abstract

Dyslipidemia is the main pathogenic factor in the occurrence and development of ASCVD. In recent decades, the benefits of lipid-lowering therapy targeting low-density lipoprotein cholesterol have been clearly studied. However, even after statins or new lipid-lowering drugs reduce low-density lipoprotein to the recommended concentration, and other risk factors such as hypertension are

*通讯作者。

well controlled, the risk of ASCVD still exists. In recent years, more and more studies have found that Remnant cholesterol plays an increasingly important role in predicting the residual risk of atherosclerotic cardiovascular disease. The latest research on Remnant cholesterol is reviewed as follows.

Keywords

Remnant Cholesterol, Cardiovascular Disease, Treatment, Serum Lipid Metabolism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(CVD)是全球首位死因。全球疾病负担研究显示,2019 年全球估计有 5.23 亿人患有 CVD, 1860 万人因 CVD 死亡[1]。血脂异常一直是很多心血管疾病发病的关键因素,其中以低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)为主要靶点的降脂治疗已经是冠心病预防及治疗的基本药物,然而,有研究显示,尽管将 LDL-C 降至正常值甚至以下,患者发生心血管疾病的风险仍存在[2]。因此,探索 LDL-C 之外的其他心血管风险预测标志物和临床管理靶点非常重要。

近年来有研究提出了残余胆固醇(Remnant cholesterol, RC)这一新兴血脂指标与残余风险相关,除低密度脂蛋白胆固醇外,RC 是 ASCVD 的主要致病因素[3]。现就残余胆固醇的来源、致动脉粥样硬化机制及其相关心血管疾病风险作一综述,以期降低心血管疾病残余风险提供理论依据。

2. 残余胆固醇

残余胆固醇(remnant cholesterol, RC),富含甘油三酯(TG)的脂蛋白(TRLs)中的胆固醇含量,由 TRLs 被脂蛋白脂酶(LPL)耗尽甘油三酯(TG)时形成的,包括禁食状态下的极低密度脂蛋白、中等密度脂蛋白和非空腹状态下的乳糜微粒胆固醇含量[4]。RC 来自两个途径:肝脏中产生 VLDL-C 的内源性途径,以及摄入膳食脂肪后肠细胞中产生乳糜微粒残余物的外源性途径。由于大多数人全天都是有规律地进食,因此非空腹的脂质浓度可能会更好地反映人体血液中平均的脂质水平。

RC 定量方法有计算和直接测量两种。临床上常用的计算方法如下:总胆固醇(TC)减去低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL) [5]。直接测量的 RC(MRC)有多种检测方法,包括直接自动测定、免疫分离、超速离心等。由于直接测量法较复杂且检测价格相对昂贵,故限制了临床大规模使用[6],且研究表明,两个 RC 都被认为与主要不良心血管事件(MACE)的风险增加相关,并且计算的 RC 显示出更强的相关性[6] [7]。

3. 残余胆固醇致动脉粥样硬化机制

当血浆中存在过量的残余胆固醇时,残余胆固醇可以穿透动脉壁,被巨噬细胞和平滑肌细胞吸收,导致泡沫细胞形成、动脉粥样硬化和低级别炎症。即 RC 进入血液后,VLDL 和乳糜微粒中的甘油三酯被脂蛋白脂肪酶(LPL)部分高速水解,释放出游离脂肪酸到组织中提供能量,随后体积缩小,成为被肝脏吸收的中等密度脂蛋白(IDL)和低密度脂蛋白(LDL)。中小型 VLDL 和乳糜微粒残体体积小至足以进入动脉壁,但体积大到无法完全返回血液,被困在动脉壁内。在动脉壁中,残留 C 比低密度脂蛋白更容易被

巨噬细胞捕获和摄取, 从而导致泡沫细胞的形成更快[8]。

此外, 来自 TRL 水解物的 RC 可诱导产生 IL-8、IL-1、细胞因子(TNF- α)和致动脉粥样硬化的黏附分子。通过凝血酶原酶激活的凝血级联反应和过度炎症也增加了心血管疾病的风险[9]。这些过程都可能导致斑块破裂, 从而导致 MACES。

4. 残余胆固醇与心血管疾病

4.1. 临床依据

残余胆固醇与动脉粥样硬化的发生发展具有明确相关性, 在普通人群中, 残留胆固醇升高的患者中发生 PAD 的风险增加了五倍, 且高于心肌梗塞和缺血性中风风险[10]。在心血管风险高的超重或肥胖受试者中发现, 受访者 LDL-C 水平未发现与包括心肌梗死、中风、心血管死亡等主要心血管不良事件(MACE)的发生有统计学相关性。与之相对的, 受试者 RC 超过 30 mg/dL 高危界限时, 不论 LDL-C 水平高低, 其 MACE 风险均高于 RC 水平较低者, 且 RC 水平每升高 10 mg/dL, MACE 相对风险升高 21%。

同时, 残余胆固醇也会引起高血压的发生。机制如下: ① 通过内、外两种不同方式来促进醛固酮的分泌及表达, 进而促进高血压的发生[11]。包括 TRL 可诱导脂肪细胞分泌瘦素及脂联素等激素来促进醛固酮分泌, 同时其自身的氧化颗粒也可以直接促进醛固酮的分泌; ② RC 可以直接损害动脉血管的舒张功能, 另一方面也会诱导炎症反应, 刺激收缩性因子的产生[12]; ③ 前已述 RC 会通过一系列反应促进 AS 进展且其致 AS 的速度更快, 当人体血管发生粥样硬化性改变后, 心脏不得不以更高的收缩力及更大的搏出量才能满足这些血管所支配器官的血液供应, 从而导致人体血压升高。

我们还发现极高的残余胆固醇浓度与缺血性心脏病患者的全因死亡率之间存在关联, 因此将残余胆固醇水平升高加入至风险预测模型中可显著改善心肌梗塞和缺血性心脏病风险预测[13]。

除外单一时间点的基线 RC 水平, 一项前瞻性研究显示, 通过关注 RC 的长期累积暴露和纵向变化发现, 较高的累积 RC 水平和较大的 RC 变异性均与动脉粥样硬化风险升高相关, 并独立于 LDL-C、甘油三酯水平和其他传统心血管危险因素[14]。

4.2. 遗传学证据

有孟德尔随机化研究表明, RC 与心血管结局之间存在很强的遗传因果关系, 且与低密度脂蛋白胆固醇无关[15], 在哥本哈根的研究中, 通过基因分型表明, 非空腹 RC 每增加 1 mmol/L, ASCVD 的风险增加 2.8 倍, 这表明非空腹 RC 是 ASCVD 的一个独立于低密度脂蛋白的危险因素[16], Nordestgaard 等人通过分析特定影响 RC 水平的基因突变后发现, RC 每增加 1 mmol/L, 心肌梗死的致病优势比增加 1.7 倍, 观察到的危险比增加 1.4 倍[17], 一项纳入了哥本哈根 108,559 例丹麦白种人的前瞻性队列研究通过测定其血浆 TG、RC 及 16 种遗传变异基因, 结果表明高水平的 RC 是促进主动脉瓣狭窄发生的重要因素之一[18]。

综上所述, 流行病学和遗传学研究的证据都表明, RC 在预测 ASCVD 的发病率方面发挥着重要作用。作为反映动脉粥样硬化的新指标, 特别是当低密度脂蛋白胆固醇已被控制到推荐水平时, RC 被认为是 ASCVD 高危人群的优先治疗目标。

5. 降残余胆固醇治疗

目前降低 RC 的方法主要针对降低 TG 的治疗。首先, 改变生活方式, 包括减少碳水化合物和脂肪的摄入、运动、减少酒精摄入和减轻体重, 能有效减少 TG。其次, 经典降脂药如他汀类药物、贝特类药物和 omega3 脂肪酸的使用都能在一定程度上降低 TG。他汀类药物均能降低甘油三酯水平, 但效果有限[19]。

有研究表明, 非诺贝特与安慰剂相比, 不仅能降低 TG, 还可降低 2 型糖尿病患者的 RC 水平[20]。通过遗传学证据提示, 使用 APOC3 抑制剂、PCSK9 抑制剂等降低血浆中 RC 水平可能会带来长期益处[21]。同样, 针对 TG 调节基因的靶向药物的相关研究也十分值得期待。

6. 结语

目前, 残余胆固醇水平与心血管疾病具有相关性的研究已经得到广泛开展, 通过大量流行病学研究可以明确, 残余胆固醇水平与心脑血管疾病密切相关, 残余胆固醇水平升高增加了心脑血管疾病的风险, 然而, RC 的标准化检测仍然存在争议, 当前仍需大量随机安慰剂对照试验来明确残余胆固醇的正常范围值及更多针对 RC 的治疗, 在日常诊疗过程中, 除了对传统血脂指标警惕外, 还应当提高对患者残余胆固醇水平的关注度, 在心血管领域中, 升高的残余胆固醇是有风险的, 但残余胆固醇水平在临床研究上大多使用算法, 在实际临床应用中很少提及, 若将残余胆固醇纳入常规筛查中, 及时的动态监测残余胆固醇水平, 给予早期干预, 将有助于预防心脑血管疾病的发生或进展。

综上, 作为反映动脉粥样硬化的新指标, 特别是当 LDL-C 已控制在推荐水平时, RC 被认为是 ASCVD 高危人群的优先治疗目标。这或许能使更多 ASCVD 高风险患者受益。

参考文献

- [1] Roth, G.A., Mensah, G.A., Johnson, C.O., *et al.* (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- [2] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., *et al.* (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- [3] Esan, O. and Wierzbicki, A.S. (2021) Triglycerides and Cardiovascular Disease. *Current Opinion in Cardiology*, **36**, 469-477. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000862>
- [4] Nordestgaard, B.G., Benn, M., Schnohr, P. and Tybjaerg-Hansen, A. (2007) Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA*, **298**, 299-308. <https://doi.org/10.1001/jama.298.3.299>
- [5] Duran, E.K. and Pradhan, A.D. (2021) Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnants and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, **67**, 183-196. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa296>
- [6] Jepsen, A.M.K., Langsted, A., Varbo, A., Bang, L.E., Kamstrup, P.R. and Nordestgaard, B.G. (2016) Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clinical Chemistry*, **62**, 593-604. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757>
- [7] Cao, Y.X., Zhang, H.W., Jin, J.L., *et al.* (2020) The Longitudinal Association of Remnant Cholesterol with Cardiovascular Outcomes in Patients with Diabetes and Pre-Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01076-7>
- [8] Ginsberg, H.N., Packard, C.J., Chapman, M.J., *et al.* (2021) Triglyceride-Rich Lipoproteins and Their Remnants: Metabolic Insights, Role in Atherosclerotic Cardiovascular Disease, and Emerging Therapeutic Strategies—A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, **42**, 4791-4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
- [9] Castañer, O., Pintó, X., Subirana, I., *et al.* (2020) Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2712-2724. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.008>
- [10] Wadström, B.N., Wulff, A.B., Pedersen, K.M., Jensen, G.B. and Nordestgaard, B.G. (2022) Elevated Remnant Cholesterol Increases the Risk of Peripheral Artery Disease, Myocardial Infarction, and Ischaemic Stroke: A Cohort-Based Study. *European Heart Journal*, **43**, 3258-3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab705>
- [11] Xu, J., Qu, P., Du, X., *et al.* (2021) Change in Postprandial Level of Remnant Cholesterol after a Daily Breakfast in Chinese Patients with Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 685385. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.685385>
- [12] Chen, M.M., Huang, X., Xu, C., *et al.* (2022) High Remnant Cholesterol Level Potentiates the Development of Hyper-

- tension. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 830347. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.830347>
- [13] Doi, T., Langsted, A. and Nordestgaard, B.G. (2022) Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 2383-2397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.384>
- [14] Wang, J., Jin, R., Jin, X., *et al.* (2023) Separate and Joint Associations of Remnant Cholesterol Accumulation and Variability with Carotid Atherosclerosis: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e029352. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029352>
- [15] Navarese, E.P., Vine, D., Proctor, S., *et al.* (2023) Independent Causal Effect of Remnant Cholesterol on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes: A Mendelian Randomization Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **43**, e373-e380. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319297>
- [16] Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Jørgensen, A.B., Frikke-Schmidt, R. and Nordestgaard, B.G. (2013) Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, 427-436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
- [17] Nordestgaard, B.G., Nicholls, S.J., Langsted, A., Ray, K.K. and Tybjaerg-Hansen, A. (2018) Advances in Lipid-Lowering Therapy through Gene-Silencing Technologies. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 261-272. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2018.3>
- [18] Kaltoft, M., Langsted, A. and Nordestgaard, B.G. (2020) Triglycerides and Remnant Cholesterol Associated with Risk of Aortic Valve Stenosis: Mendelian Randomization in the Copenhagen General Population Study. *European Heart Journal*, **41**, 2288-2299. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa172>
- [19] Vallejo-Vaz, A.J., Fayyad, R., Boekholdt, S.M., *et al.* (2018) Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*, **138**, 770-781. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318>
- [20] Tsunoda, F., Asztalos, I.B., Horvath, K.V., Steiner, G., Schaefer, E.J. and Asztalos, B.F. (2016) Fenofibrate, HDL, and Cardiovascular Disease in Type-2 Diabetes: The DAIS Trial. *Atherosclerosis*, **247**, 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.028>
- [21] Toth, P.P., Hamon, S.C., Jones, S.R., *et al.* (2016) Effect of Alirocumab on Specific Lipoprotein Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Subfractions as Measured by the Vertical Auto Profile Method: Analysis of 3 Randomized Trials versus Placebo. *Lipids in Health and Disease*, **15**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0197-4>