

高血压伴心肌梗死患者残余胆固醇水平与不良心血管事件的关系

刘琛¹, 杨红红¹, 路玉李², 肖建东¹, 王雅¹, 李娜¹, 高肖坤¹, 马佳佳¹

1. 衡水市人民医院心血管内科, 2. 内分泌科, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 探究高血压伴心肌梗死患者残余胆固醇(RC)水平, 并分析其与不良心血管事件的关系。**方法** 2021年6月至2023年6月在衡水市人民医院选取合并心肌梗死的高血压患者181例为心肌梗死组, 采用倾向性匹配评分法选取未合并心肌梗死的高血压患者145例为无心肌梗死组。收集受试者入院时一般资料和实验室指标[包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平], 计算RC水平[RC=总胆固醇-(HDL-C+LDL-C)]。对心肌梗死组患者随访1年, 按照是否出现不良心血管事件分为未发生事件组(161例)和发生事件组(20例)。采用多因素logistic回归分析患者出现不良心血管事件的影响因素。采用受试者操作特征(ROC)曲线分析患者RC水平对不良心血管事件的预测价值。**结果** 心肌梗死组总胆固醇($t=1.980$, $P=0.049$)和RC [(2.00 ± 0.54) 比 (1.88 ± 0.38) mmol/L, $t=2.264$, $P=0.024$]高于无心肌梗死组, HDL-C低于无心肌梗死组($t=-2.417$, $P=0.016$), LDL-C与无心肌梗死组差异无统计学意义($t=1.569$, $P=0.117$)。多因素logistic回归分析显示, 调整了年龄、合并糖尿病后, RC是高血压合并心肌梗死患者发生不良心血管事件的危险因素($OR=7.026$, 95%CI: 2.425~20.358, $P<0.001$)。ROC曲线分析结果显示, RC对患者发生不良心血管事件有一定的预测价值, 其曲线下面积(AUC)为0.710, 灵敏度和特异度分别为70.00%、70.79%。**结论** 高血压伴心肌梗死患者RC水平偏高, 可能增加不良心血管事件的发生风险, 对患者发生不良心血管事件有一定的预测价值。

关键词: 高血压; 心肌梗死; 残余胆固醇; 心血管事件; 高密度脂蛋白胆固醇

急性心肌梗死是一种由缺血缺氧所导致的心肌组织坏死疾病, 其诱因包括酗酒、暴饮暴食、过劳等造成的冠状动脉斑块破裂^[1]。高血压患者若未获得理想的控制效果, 可能导致血栓风险上升, 加剧心肌缺血程度, 进而上调心律失常风险, 导致急性心肌梗死的发生^[2]。急性心肌梗死的发生率较高, 其具有极高的致死率。临床上大多利用经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)疏通血管以恢复其血流灌注, 对疾病有明确疗效。但是部分患者在术后仍会发生不良心血管事件, 严重影响患者预后^[3]。因此, 对患者的心血管事件进行预测, 并根据危险因素给予相应的干预措施, 有利于降低心血管事件发生风险。残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)是极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白和富含高甘油三酯的胆固醇的总称, 有多项研究证实RC与动脉硬化和不良心血管事件之间存在相关性^[4-5]。目前, 国内外鲜有高血压伴心肌梗死患者RC水平及其对心血管事件影响的研究, 无法明确RC在高血压伴心肌梗死疾病中的具体作用机制。因此, 本研究以高血压患者为研究对象, 探究RC水平

对高血压伴心肌梗死患者发生心血管事件的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 选取2021年6月至2023年6月于衡水市人民医院行相应治疗的合并心肌梗死的高血压患者200例为心肌梗死组患者, 另采用倾向性匹配评分法选取未合并心肌梗死的高血压患者200例为无心肌梗死组。纳入标准: ①符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[6]中原发性高血压诊断标准; ②心肌梗死组符合《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[7]中心肌梗死标准; ③心肌梗死组均接受PCI治疗; ④临床资料完整; ⑤患者均知情且签署同意书。排除标准: ①心肌梗死组发病至治疗时间>12 h; ②冠状动脉搭桥手术史; ③伴有恶性肿瘤疾病、感染性疾病; ④3月内降脂药、激素治疗史; ⑤无心肌梗死组患者合并冠心病。基于以上标准, 最终心肌梗死组中12名患者因失访、7名患者因缺少必要临床资料被排除后入选患者181例, 无心肌梗死组中28名患者因失访、27名患者因缺少必要临床资料被排除后入选患者145例。本研究经衡水市人民医院医学伦理委员会同意(编号: 2022-1-068)。

1.2 方法 收集所有患者一般资料, 包括性别、体重指数、年龄、饮酒吸烟史、收缩压、舒张压、高血压病

程和是否合并糖尿病等资料。吸烟史:平均吸烟 ≥ 1 支/d,且持续时间超过1年。饮酒史:平均饮酒量 ≥ 75 g/d,饮酒时间超过每年270 d,且持续时间超过5年^[8]。糖尿病符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[9]中相应的确诊标准。

对患者行血脂相关指标检查。于入院时采集10 mL空腹静脉血,采用全自动生化分析仪(长沙芯生医疗)检测其总胆固醇、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)水平。RC=总胆固醇-(HDL-C+LDL-C)。

1.3 随访 患者入院确诊心肌梗死后,均接受PCI治疗。采用门诊回访、病历复查或电话访谈等方式对患者进行为期1年的随访,随访日期截至2024年8月31日,以患者死亡或患者出现心血管不良事件为随访终点。根据患者是否发生不良心血管事件进行再分组。不良心血管事件包括因心血管事件导致的死亡、恶性心律失常、心力衰竭、再发心肌梗死等。恶性心律失常为持续性心动过速或心房颤动^[10];心力衰竭诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[11]。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS20.0软件。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;对计量资料行正态性检验,若不符合正态分布则以中位数(P_{25} , P_{75})表示,行非参数秩和检验;符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素logistic回归分析探讨患者出现不良心血管事件的影响因素,采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析RC预测高血压合并心肌梗死患者发生不良心血管事件的效能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌梗死组和无心肌梗死组患者基础临床资料

心肌梗死组和无心肌梗死组患者基础临床资料的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2.2 心肌梗死组和无心肌梗死组患者血脂指标 心肌梗死组总胆固醇($t=1.980$, $P=0.049$)和RC($t=2.264$, $P=0.024$)均高于无心肌梗死组, HDL-C低于无心肌梗死组($t=-2.417$, $P=0.016$), 心肌梗死组LDL-C与无心肌梗死组差异无统计学意义($t=1.569$, $P=0.117$)。见表2。

表1 心肌梗死组和无心肌梗死组患者基础临床资料

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	高血压病程 (年)	合并糖尿病 [例(%)]
心肌梗死	181	102(56.4)	62.36 $\pm$ 7.45	23.65 $\pm$ 3.09	85(48.0)	78(43.1)	146.26 $\pm$ 6.35	91.32 $\pm$ 5.43	6.39 $\pm$ 1.50	45(24.9)
无心肌梗死	145	80(55.2)	61.43 $\pm$ 8.01	24.00 $\pm$ 2.91	67(46.2)	65(44.8)	147.07 $\pm$ 6.54	91.20 $\pm$ 5.71	6.42 $\pm$ 1.39	31(21.4)
t/χ^2 值		0.046	1.083	1.043	0.018	0.098	-1.129	0.194	-0.185	0.727
P 值		0.831	0.280	0.298	0.892	0.754	0.260	0.846	0.853	0.394

注:正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。

表2 心肌梗死组和无心肌梗死组患者血脂指标($\bar{x} \pm s$) (mmol/L)

组别	例数	总胆固醇	HDL-C	LDL-C	RC
心肌梗死	181	5.23 $\pm$ 1.01	0.95 $\pm$ 0.31	2.28 $\pm$ 1.06	2.00 $\pm$ 0.54
无心肌梗死	145	5.01 $\pm$ 0.98	1.03 $\pm$ 0.28	2.10 $\pm$ 0.99	1.88 $\pm$ 0.38
t 值		1.980	-2.417	1.569	2.264
P 值		0.049	0.016	0.117	0.024

注:HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;RC为残余胆固醇。

2.3 心肌梗死患者发生心血管事件组和未发生心血管事件组的临床资料 对心肌梗死组181例患者进行随访,1年内不良心血管事件发生率为11.05%(20/181),其中死亡4例,恶性心律失常12例,心力衰竭2例,再发心肌梗死2例。将发生不良心血管事件者纳入发生心血管事件组,其余患者纳入未发生心血管事件组。比较两者的一般资料,发现发生心血管事件组患者的年龄($t=2.081$, $P=0.039$)、合并糖尿病患者占比($\chi^2=4.881$, $P=0.027$)大于未发生心血管事件组,RC水

平($t=3.240$, $P=0.001$)高于未发生心血管事件组。见表3。

2.4 心血管事件影响因素的多因素logistic回归分析

以高血压合并心肌梗死患者是否发生不良心血管事件为因变量(发生=1,未发生=0),以年龄、合并糖尿病(合并=1,未合并=0)和RC为自变量,进行多因素logistic回归分析,结果显示,调整了年龄、合并糖尿病后,RC是高血压合并心肌梗死患者发生不良心血管事件的危险因素($OR=7.026$, 95%CI: 2.425~20.358, $P < 0.001$)。见表4。

表 3 心血管事件影响因素的单因素分析

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	收缩压 (mmHg)
		男	女					
发生心血管事件	20	12(60.0)	8(40.0)	64.65±6.00	23.75±3.12	8(40.0)	7(35.0)	146.49±6.47
未发生心血管事件	161	90(55.9)	71(44.1)	62.07±5.13	23.64±3.10	77(47.8)	71(44.1)	146.23±6.57
<i>t</i> / χ^2 值		0.122		2.081	0.150	0.437	0.601	0.167
<i>P</i> 值		0.727		0.039	0.881	0.508	0.438	0.867

组别	舒张压 (mmHg)	高血压病程 (年)	合并糖尿病 [例(%)]	总胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	RC (mmol/L)
发生心血管事件	91.52±5.63	6.79±1.51	9(45.0)	5.56±1.45	0.90±0.27	2.29±1.01	2.37±0.60
未发生心血管事件	91.30±5.70	6.34±1.40	36(22.4)	5.19±1.34	0.96±0.29	2.28±0.99	1.95±0.54
<i>t</i> / χ^2 值	0.163	1.344	4.881	1.154	-0.879	0.043	3.240
<i>P</i> 值	0.871	0.181	0.027	0.250	0.381	0.966	0.001

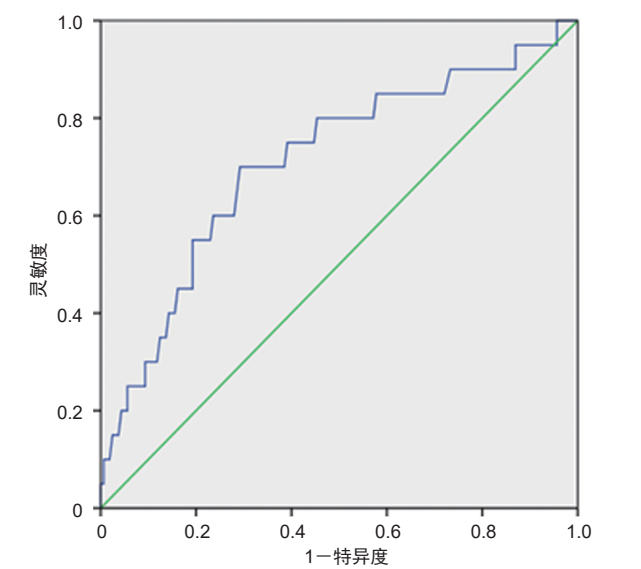
注:正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;RC为残余胆固醇。

表 4 心血管事件影响因素的多因素
logistic 回归分析(*n*=181)

自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.154	0.052	1.167	1.054~1.292	0.003
合并糖尿病	1.699	0.577	5.466	1.765~16.928	0.003
RC	1.950	0.543	7.026	2.425~20.358	<0.001
常数	-18.385	4.300			<0.001

注:RC为残余胆固醇。

2.5 RC 预测不良心血管事件的 ROC 曲线分析 从 ROC 曲线结果可以发现,RC 对患者出现不良心血管事件存在一定的预测价值,其曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.710(95%CI: 0.582~0.839),灵敏度和特异度分别为 70.00%、70.79%。见图 1。



注:RC 为残余胆固醇;ROC 曲线为受试者操作特征曲线。

图 1 RC 预测高血压合并心肌梗死患者发生不良心血管事件的 ROC 曲线(*n*=181)

3 讨论

高血压是一种常见的心血管综合征,目前关于该疾病的发病机制尚无确切定论,但有研究发现体重指数偏大、经常饮酒等因素对高血压的发病有促进作用^[12]。流行病学研究显示,我国成人高血压发病率在 20 年内呈上升趋势,1993—1997 年标化发病率为 40.8/1 000 人年,而 2011—2015 年发病率已达 48.6/1 000 人年^[13]。随着高血压患者数上升,疾病负担随之上升。急性心肌梗死是常见的高血压并发症,是导致高血压患者死亡的主要原因之一。PCI 是急性心肌梗死的主要治疗手段,其通过手术达到冠状动脉血运重建的目的。但是有临床研究显示,部分经 PCI 治疗的患者在术后仍会出现不良心血管事件,导致预后不良^[14]。

有研究显示,RC 水平上升与动脉粥样硬化间存在紧密相关性,其水平上升还会使不良心血管事件和全因死亡率上升^[15]。在本研究中,心肌梗死组患者总胆固醇和 RC 均高于无心肌梗死组,HDL-C 低于无心肌梗死组,提示总胆固醇、HDL-C 和 RC 参与急性心肌梗死的疾病进程。研究显示^[16],RC 与心肌梗死发病相关,且其相关性高于其他血脂指标,其作用机制可能为:①RC 能上调血小板活性,增加血栓形成风险,上调多种趋化蛋白表达和单核细胞聚集,导致内皮功能障碍,启动动脉粥样硬化进程^[17];②大颗粒 RC 能够沉积于血管内皮,加速血液中单核细胞泡沫化,形成低级别动脉壁炎症反应,加速斑块破裂,诱发不良心血管事件的发生^[18]。Zafir 等^[19]对 9 451 例冠状动脉血运重建患者的分析显示,RC 与心肌梗死风险有较高相关性,RC 在 32.6 mg/dL(1 mg/dL=0.026 mmol/L)和 41.8 mg/dL 时,较 25.5 mg/dL 有更高的风险,提示 RC 能作为急性心肌梗死风险的标志物和潜在治疗靶点。

本研究分析发现,年龄、合并糖尿病和 RC 是高血压合并心肌梗死患者发生不良心血管事件的独立影响

因素。其中年龄增加会降低患者对缺血的耐受性,导致不良心血管事件发生风险上升,而糖尿病患者血糖水平长期偏高会加重炎症状态,损伤血管内皮,增加术后心血管事件发生风险^[20-21]。RC是富含甘油三酯的脂蛋白胆固醇,其仅需通过计算就能获得与测量结果相一致的结果,能够减少获取该数据所消耗的人力与物力,且计算所得的数值不会对其临床应用价值产生影响。本研究中,发生不良心血管事件的高血压合并心肌梗死患者RC水平高于未发生事件患者,提示RC对是否发生心血管事件有一定预测效能。对比其他血脂参数,发现两组间LDL-C差异无统计学意义,其原因可能有两点:①研究中发生不良心血管事件的病例数较少,导致统计学结果存在一定偏差;②RC与C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症指标间存在相关性,其水平能影响37%的CRP水平,且在排除糖尿病、肥胖等混杂因素后,此相关性仍存在,而LDL-C与CRP间无此相关性^[22]。但Martin等^[23]研究结果显示,较高的RC水平与急性心肌梗死患者术后2年内低死亡率间存在相关性,这与本研究结果相悖,可能是由于时间偏差或未知的保护因素导致了这一结果。本研究通过ROC曲线分析发现,RC预测患者发生不良心血管事件的AUC为0.710,灵敏度和特异度分别为70.00%、70.79%,提示其具有确切的预测效能。

综上所述,高血压伴心肌梗死患者RC水平偏高,其影响不良心血管事件的发生,对患者发生不良心血管事件有一定的预测价值。但本研究仍有一定的局限,如样本量较小,为单中心研究,且患者血脂指标的采集时间并不完全一致,可能导致一定的偏差。同时,RC对不良心血管事件的预测价值有限,在未来的研究中需扩大样本量,将RC与其他指标联合进行不良心血管事件的预测,弥补本研究的不足,以明确RC在高血压合并心肌梗死患者预防心血管事件中的价值。

参考文献

- [1] Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias after acute myocardial infarction[J]. *Yale J Biol Med*, 2023, 96(1): 83-94.
- [2] 中国老年医学学会高血压分会, 北京高血压防治协会, 国家老年疾病临床医学研究中心(中国人民解放军总医院, 首都医科大学宣武医院). 中国老年高血压管理指南 2023[J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(6): 508-538.
- [3] Stähli BE, Varbella F, Linke A, et al. Timing of complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(15): 1368-1379.
- [4] 巨名飞, 刘超, 刘佳梅, 等. 急性冠状动脉综合征患者残余胆固醇水平与冠状动脉狭窄严重程度的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1): 71-75.
- [5] Klingenberg R. Association of cumulative remnant cholesterol with incident adverse cardiovascular events in the elderly: another piece in the puzzle[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(17): 1922-1923.
- [6] 《中华高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [8] 姜满, 高春燕, 苏宁, 等. 高血压并发冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清血管紧张素II、salusin-β和endocan水平与冠状动脉病变的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(6): 567-570.
- [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.
- [10] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版, 2018: 177-203, 236.
- [11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
- [12] 刘蕾, 田小草, 李雪丹, 等. 青岛市城区居民高血压患病危险因素及其定量评价研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(1): 68-73.
- [13] Zhang Z, Zhao L, Lu Y, et al. Association between non-insulin-based insulin resistance indices and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 161.
- [14] 曾维斌, 吴爱梅, 蒋佳莉, 等. 急性心肌梗死患者PCI术后1年发生主要心血管事件的影响因素及预测模型构建[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20): 4905-4908.
- [15] 曾小娟, 黄亚晓, 何新雨, 等. 残余胆固醇的代谢过程、致动脉粥样硬化机制及其相关靶向生物制剂应用研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(29): 99-102.
- [16] 董自双, 李君, 冯春光, 等. 残余胆固醇与青年心肌梗死首次发病的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(2): 188-192.
- [17] Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 547-563.
- [18] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 537-557.
- [19] Zafir B, Khoury R, Saliba W. Remnant cholesterol and risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease undergoing revascularization[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(3): 332-341.
- [20] 王凯阳, 闵轩, 马依彤, 等. 冠状动脉慢性完全闭塞病变患者PCI术后主要不良心血管事件影响因素的Meta分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 778-786, 820.
- [21] Morgan CL, Durand A, McCormack T, et al. Risk of major adverse cardiovascular events associated with elevated low-density lipoprotein cholesterol in a population with atherosclerotic cardiovascular disease with and without type 2 diabetes: a UK database analysis using the Clinical Practice Research Datalink[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(11): e064541.
- [22] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-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.
- [23] 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.