

累积残余胆固醇暴露对高血压患者心力衰竭的影响

赵雪梅¹, 李曦铭¹, 郑君毅¹, 吴昊天², 贾瑞雯³, 王祎菲³, 王桂苹², 吴寿岭⁴, 刘晓堃²

1. 天津市胸科医院心内科, 天津 300022; 2. 唐山市工人医院心内科; 3. 河北医科大学研究生院;

4. 开滦总医院心内科

摘要: **目的** 探究累积残余胆固醇(cumRC)对高血压患者新发心力衰竭的影响。**方法** 选择连续参加2006、2008、2010年度开滦集团健康体检的无心力衰竭病史的高血压患者27 839例作为观察对象,依据cumRC水平四分位数分为4组:第1四分位组(cumRC<2.86 mmol/L)($n=6\ 959$)、第2四分位组(cumRC 2.86~<4.25 mmol/L)($n=6\ 960$)、第3四分位组(cumRC 4.25~<5.90 mmol/L)($n=6\ 960$)、第4四分位组(cumRC≥5.90 mmol/L)($n=6\ 960$)。计算4组心力衰竭累积发病率。采用多因素Cox回归模型分析cumRC对高血压患者新发心力衰竭的影响。**结果** 在中位随访9.94(9.52, 10.26)年间,共有903例(3.24%)心力衰竭发生。Kaplan-Meier曲线显示,第1~4四分位组心力衰竭的累积发病率逐渐升高(Log-rank检验, $\chi^2=28.96$, $P<0.01$)。多因素Cox回归分析结果显示:以第1四分位组为对照,随着cumRC升高,心力衰竭发病风险逐渐增加,第4四分位组风险最高($HR=1.48$, 95% CI 1.21~1.80, $P<0.01$)。以传统危险因素构建风险预测模型,在基本预测模型的基础上分别加入2006年单次残余胆固醇测量值(RC_{2006})、基线时单次残余胆固醇测量值(RC_{2010})和cumRC发现,cumRC预测模型C-index为75.09%,与基本预测模型(C-index为74.91%), RC_{2006} 预测模型(C-index为74.95%)、 RC_{2010} 预测模型(C-index为74.91%)相比,C-index分别提升了0.0018、0.0014、0.0018。此外,删除发生心肌梗死、心房颤动者进行敏感性分析显示,cumRC均与新发心力衰竭的发生相关。**结论** 高cumRC与高血压患者心力衰竭的发病风险增加有关,且cumRC对心力衰竭风险的预测能力优于单次残余胆固醇测量值。

关键词: 高血压; 残余胆固醇; 累积暴露; 心力衰竭; 前瞻性队列研究

Effect of cumulative remnant cholesterol exposure on heart failure in hypertensive patients

ZHAO Xuemei¹, LI Ximing¹, ZHENG Junyi¹, WU Haotian², JIA Ruiwen³, WANG Yifei³,

WANG Guiping², WU Shouling⁴, LIU Xiaokun²

1. Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300022, China; 2. Department of Cardiology, Tangshan Worker's Hospital; 3. Graduate School, Hebei Medical University; 4. Department of Cardiology, Kailuan General Hospital

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of cumulative remnant cholesterol (cumRC) on new-onset heart failure in hypertensive patients. **Methods** A total of 27 839 hypertensive patients who participated in three consecutive health examination of Kailuan Group in 2006, 2008 and 2010 and had no history of heart failure were selected. The patients were divided into 4 groups according to the quartiles of cumRC levels: Q1 (cumRC<2.86 mmol/L, $n=6\ 959$), Q2 (2.86 to <4.25 mmol/L, $n=6\ 960$), Q3 (4.25 to <5.90 mmol/L, $n=6\ 960$), Q4 (cumRC≥5.90 mmol/L, $n=6\ 960$). The cumulative incidence of heart failure in the 4 groups were calculated. The effect of cumRC on the new onset of heart failure in hypertensive patients was analyzed by multivariate Cox regression model. **Results** During a median follow-up of 9.94 (9.52, 10.26) years, a total of 903 cases (3.24%) developed heart failure. Kaplan-Meier curves showed a progressively higher cumulative incidence of heart failure in quartiles 1 to 4 (Log-rank test, $\chi^2=28.96$, $P<0.01$). Multivariate Cox regression analysis showed that the risk of heart failure increased progressively with the increase of cumRC, the HR was the highest in the Q4 group compared with Q1 group ($HR=1.48$; 95% CI 1.21-1.80). Based on traditional risk factors, single residual cholesterol (RC) in 2006 (RC_{2006}), single RC at baseline (RC_{2010}) and cumRC were added to construct risk prediction models. The results showed that the C-index of cumRC model was 75.09%, improved by 0.0018, 0.0014, and 0.0018, respectively compared with the C-index of the basic prediction model (74.91%), RC_{2006} prediction model (74.95%), and RC_{2010} prediction model (74.91%). In addition, sensitivity analysis deleting patients with myocardial infarction and atrial fibrillation showed that cumRC was significantly associated with the occurrence of new-onset heart failure. **Conclusions** High cumRC is

associated with an increased risk of developing heart failure in hypertensive patients. The predictive power of cumRC for heart failure risk is better than that of single RC measurement.

Keywords: hypertension; remnant cholesterol; cumulative exposure; heart failure; prospective cohort study

心力衰竭是全球增长最快的心血管疾病,每年有近30万人死于心力衰竭^[1-2]。研究发现,随着发达国家的人口老龄化,预计到2060年,发达国家心力衰竭的总患病率将增加两倍^[3]。研究发现,高血压是心力衰竭最常见的危险因素,与血压为140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)者相比,血压为160/100 mmHg者发生心力衰竭的终身风险增加1倍^[4-5]。高血压和相关心血管疾病负担迅速增加,尤其是在低收入和中等收入国家中^[6]。流行病学研究显示,高血压与心血管疾病发生风险之间关联显著^[7-8]。与健康人群相比,高血压人群发生心力衰竭的可能性更大。因此,有必要早期识别高血压患者中的心力衰竭高危人群,更有效地降低心血管疾病死亡率。

众所周知,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高是发生心力衰竭的重要危险因素^[9-10]。然而,有证据表明,即使LDL-C达到了推荐目标的患者仍有相当大的心力衰竭风险^[11]。这可能和残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)有关。研究发现,在一般人群中,RC每增加1个标准差,心力衰竭风险增加10%^[12]。2023年一项研究表明,累积残余胆固醇(cumulative remnant cholesterol, cumRC)暴露会增加高血压患者心血管疾病的发生风险。但目前评估RC与高血压患者心力衰竭风险之间关系的证据有限。此外,之前关于心力衰竭风险和RC之间关联的研究只使用了RC的单次测量水平。单次测量易受环境、饮食等因素影响,不能反映RC纵向变化对心力衰竭发病风险的影响。因此,本研究应用前瞻性队列研究分析开滦研究队列中高血压患者cumRC对新发心力衰竭的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究参与者均来自开滦研究队列。选择连续参加2006、2008、2010年度开滦集团3次健康体检的高血压患者($n=30\,083$)作为观察对象,将血脂资料完整者纳入分析。符合以下标准者排除:2006、2008、2010年度健康体检时存在心力衰竭者($n=258$);存在肿瘤病史者($n=382$)。最终纳入共27 839名参与者作为本研究的基线队列。根据cumRC水平四分位数,将观察者分为4组:第1四分位组($\text{cumRC} < 2.86$ mmol/L),第2四分位组($2.86 \sim < 4.25$ mmol/L),第3四分位组($4.25 \sim < 5.90$ mmol/L),第4四分位组

($\text{cumRC} \geq 5.90$ mmol/L)。本研究通过开滦总医院伦理委员会批准(200608),所有参与者均同意参加本研究并签署知情同意书。

1.2 问卷调查 通过问卷形式提取参与者的一般资料:年龄、性别、民族、婚姻状况、受教育程度、生活习惯(吸烟^[13]、饮酒^[14]、体育锻炼^[13]等)、疾病史(高血压、糖尿病、恶性肿瘤等)、服用药物情况(降压药、降脂药等)。高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg;或收缩压 < 140 mmHg且舒张压 < 90 mmHg,但正在使用降压药^[15]。糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或空腹血糖 < 7.0 mmol/L但已明确诊断糖尿病或正在服用降糖药^[16]。

1.3 生化指标、RC、cumRC检测 研究参与者取(空腹8 h)肘静脉血5 mL,经离心后取上层血清,采用日立7600自动生化分析仪,由开滦总医院中心实验室检测空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C等生化指标。使用Reges等^[17]提出的公式计算RC浓度: $\text{RC} = \text{总胆固醇} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$ 。RC累积暴露值: $\text{cumRC} = [(\text{RC}_{2006} + \text{RC}_{2008})/2 \times \text{time}_{2006-2008}] + [(\text{RC}_{2008} + \text{RC}_{2010})/2 \times \text{time}_{2008-2010}]$ 。其中 RC_{2006} 、 RC_{2008} 、 RC_{2010} 分别为2006、2008、2010年度健康体检所测RC, $\text{time}_{2006-2008}$ 、 $\text{time}_{2008-2010}$ 为相邻两次RC检测的时间间隔^[18]。

1.4 随访时间和终点事件 自2006年参与者入组起始,每年对所有参与者终点事件进行一次随访追踪。通过查询参与者在医院就诊的电子病历,采用国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases, 10th Revision, ICD-10)来确定疾病的分类并收集疾病诊断数据,死亡信息通过查询开滦社会保障信息系统确定。本研究以心力衰竭为终点事件。心力衰竭的诊断参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[19]: ①有心力衰竭症状,表现为呼吸困难、乏力及液体潴留,出院诊断中明确心功能分级为纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能II、III、IV级或Killip II、III、IV级; ②二维及多普勒超声心动图改良Simpson法测得左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 50\%$; ③血浆氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平升高。心力衰竭诊断必须包含条件①,以及条件②③至少一个。观察对象发生心力衰竭,随访时间为发生心力衰竭的时间。若研究对象未发生结局事件,随访结束于2021年12月31日。如研究对象未发生

结局事件而中途死亡,则死亡时间为随访终止时间。本研究失访人数 1 107 人,失访率为 3.98%,若观察者失访,则随访终止,视为未发生结局事件。

1.5 统计学方法 采用 SAS 9.4 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,并进行两两比较,方差齐用 LSD 检验,方差不齐则用 Dunnett's T3 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。计数资料用例(%)表示,组间差异采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法计算各 cumRC 组在随访期间新发心力衰竭的累积发病率,并用 Log-rank 检验进行比较。以心力衰竭作为因变量,以 cumRC 为自变量,采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析 cumRC 对心力衰竭的影响。为了进一步证实研究结果的稳定性,进行敏感性分析:①排除随访 1 年内发生心力衰竭的观察对象(83 例)进行敏感性分析;②删除发生心肌梗死者(678 例)进行敏感性分析;③删除有心房颤动病史者(521 例)进行敏感性分析;④考虑服用降脂药对 cumRC 存在影响,排除基线时服用降脂药的观察对

象(1 428 例)进行敏感性分析。以糖尿病(是或否)、服用降压药(是或否)、血压($> 140/90$ 或 $\leq 140/90$ mmHg)为分层因素进行分层分析。考虑到非心力衰竭死亡对心力衰竭的竞争风险,采用死亡竞争风险模型,分析 cumRC 对心力衰竭的影响。此外,本研究采用 C-index、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)、净重新分类指数(net reclassification improvement, NRI)比较 RC₂₀₀₆、RC₂₀₁₀、cumRC 对心力衰竭风险的预测价值。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 cumRC 四分位组高血压患者的基线资料 纳入高血压患者 27 839 例,年龄(57.52 ± 10.34)岁,其中男性 22 905 例(82.28%),女性 4 934 例(17.72%)。以 cumRC 四分位分组,与第 1 四分位组比较,第 2、3、4 四分位组的甘油三酯、总胆固醇、空腹血糖、体重指数、服用降压药及降脂药的比例较高(均 $P < 0.05$,表 1)。

表 1 cumRC 四分位组高血压患者的基线临床资料

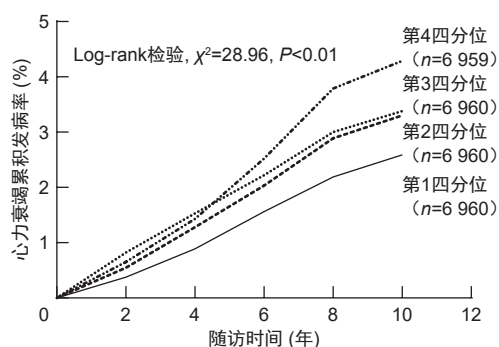
组别	例数	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
第1四分位	6 959	55.85±11.86	5 868 (84.32)	139.91±18.73	88.34±10.41	0.98(0.72, 1.33)	4.76±0.83	2.67±0.72
第2四分位	6 960	55.87±11.68	5 827 (83.72)	139.53±18.09	88.86±10.26 ^a	1.38(1.01, 1.90) ^a	4.97±0.87 ^a	2.69±0.74
第3四分位	6 960	56.46±11.06 ^{ab}	5 687 (81.71) ^{ab}	140.08±17.99	89.43±10.45 ^{ab}	1.54(1.09, 2.23) ^{ab}	5.17±0.89 ^{ab}	2.67±0.84
第4四分位	6 960	57.52±10.34 ^{abc}	5 868 (84.32) ^{abc}	140.81±17.74 ^{ab}	89.19±10.10 ^a	1.92(1.29, 2.99) ^{abc}	5.80±1.18 ^{abc}	2.61±0.96 ^{abc}
总人群	27 839	56.42±11.27	22 905 (82.28)	140.08±18.15	88.95±10.31	1.39(0.97, 2.09)	5.17±1.03	2.66±0.82
F/Z/ χ^2 值		33.74	72.25	5.97	14.43	5 007.94	1 568.85	13.55
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	HDL-C (mmol/L)	RC ₂₀₀₆ (mmol/L)	RC ₂₀₁₀ (mmol/L)	cumRC (mmol/L)	hsCRP (mg/L)	空腹血糖 (mmol/L)	体重指数 (kg/m ²)
第1四分位	1.58±0.41	0.61±0.34	0.51±0.31	2.03±0.53	1.26(0.70, 3.03)	5.63±1.44	25.33±3.35
第2四分位	1.50±0.41 ^a	1.09±0.52 ^a	0.78±0.50 ^a	3.55±0.40 ^a	1.40(0.70, 3.10) ^a	5.83±1.63 ^a	25.88±3.37 ^a
第3四分位	1.49±0.42 ^a	1.51±0.64 ^{ab}	1.01±0.66 ^{ab}	5.02±0.47 ^{ab}	1.60(0.80, 3.40) ^b	5.93±1.74 ^{ab}	25.95±3.36 ^a
第4四分位	1.49±0.45 ^a	2.23±1.05 ^{abc}	1.71±1.11 ^{abc}	7.87±2.13 ^{abc}	1.60(0.90, 3.30) ^b	6.08±1.90 ^{abc}	26.22±3.27 ^{abc}
总人群	1.51±0.42	1.36±0.91	1.00±0.84	4.62±2.44	1.44(0.78, 3.20)	5.87±1.69	25.85±3.35
F/Z/ χ^2 值	69.17	6 943.67	3 607.78	33 115.50	6.81	87.40	86.03
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	吸烟 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	体育锻炼 [例(%)]	受教育程度 [例(%)]	服用降脂药 [例(%)]	服用降压药 [例(%)]	饮酒 [例(%)]
第1四分位	2 019 (29.01)	698 (10.03)	1 006 (14.46)	6 454 (92.74)	249 (3.58)	1 097 (15.76)	2 176 (31.27)
第2四分位	2 398 (34.45) ^a	944 (13.56) ^a	1 130 (16.24) ^a	6 328 (90.92) ^a	317 (4.55) ^a	1 658 (23.82) ^a	2 607 (37.46) ^a
第3四分位	2 581 (37.08) ^{ab}	1 120 (16.09) ^{ab}	1 136 (16.32) ^a	6 312 (90.69) ^a	354 (5.09) ^a	1 944 (27.93) ^{ab}	2 711 (38.95) ^a
第4四分位	2 471 (35.51) ^a	1 318 (18.94) ^{abc}	1 105 (15.88) ^a	6 281 (90.26) ^a	508 (7.30) ^{abc}	2 196 (31.55) ^{abc}	2 560 (36.79) ^{ac}
总人群	9 469 (34.01)	4 080 (14.66)	4 377 (15.72)	25375 (91.15)	1 428 (5.13)	6 895 (24.77)	10 054 (36.12)
F/Z/ χ^2 值	139.52	239.14	11.82	31.07	130.57	515.41	101.89
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。cumRC为累积残余胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;RC₂₀₀₆、RC₂₀₀₈为2006年度、2008年度体检时的残余胆固醇;hsCRP为高敏C反应蛋白。与第1四分位组比较,^a $P < 0.05$;与第2四分位组比较,^b $P < 0.05$;与第3四分位组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 cumRC 四分位组高血压患者心力衰竭的累积发病率 中位随访 9.94 年(9.52, 10.26)年, 共有 903 例(3.24%)患者发生心力衰竭。Kaplan-Meier 曲线显示, 第 1~4 四分位组高血压患者的心力衰竭累积发病率逐渐升高(图 1, Log-rank 检验, $\chi^2=28.96$, $P<0.01$)。



注: cumRC 为累积残余胆固醇。第 1 四分位组与第 2 四分位组比较, $\chi^2=5.35$, $P<0.05$; 第 1 四分位组与第 3 四分位组比较, $\chi^2=6.38$, $P<0.05$; 第 1 四分位组与第 4 四分位组比较, $\chi^2=28.76$, $P<0.05$; 第 2 四分位组与第 3 四分位组比较, $\chi^2=0.04$, $P=0.83$; 第 2 四分位组与第 4 四分位组比较, $\chi^2=9.30$, $P<0.05$; 第 3 四分位组与第 4 四分位组比较, $\chi^2=8.06$, $P<0.05$ 。

图 1 cumRC 四分位组高血压患者心力衰竭的累积发病率

2.3 cumRC 对高血压患者心力衰竭的影响 多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示, 在调整了多种混杂因素后, cumRC 为心力衰竭的危险因素。以第 1 四分位组为对照, 随着 cumRC 升高, 发生心力衰竭的风险逐渐增加, 第 4 四分位组风险最高。同时观察到, cumRC 每增加 1 个标准差(2.44 mmol/L), 在模型 3、4、5、6 中心力衰竭发生风险分别增加 10%、11%、15%、8%(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.4 敏感性分析和死亡竞争风险 敏感性分析结果仍与主结果保持一致。敏感性分析 1~4 中, 以第 1 四分位组为对照, 第 4 四分位组心力衰竭发生风险最高, HR(95%CI) 分别为 1.44(1.18~1.76)、1.48(1.20~1.84)、1.55(1.25~1.91)、1.57(1.27~1.95), 见表 3。应用死亡竞争风险模型对协变量进行调整, 发现结果仍然稳定, 见表 3。

2.5 分层分析 cumRC 与糖尿病、血压、服用降压药状态之间有交互作用(均 $P<0.05$), 按糖尿病(有或无)、血压($>140/90$ 或 $\leq 140/90$ mmHg)、服用降压药状态(服用或不服用)进行分层分析, 发现在患有糖尿病、血压 $>140/90$ mmHg、未服用降压药人群中, 高水平 cumRC 与心力衰竭发生风险相关, cumRC 水平越高, 心力衰竭发生风险越大(表 4)。

2.6 cumRC 对高血压患者发生心力衰竭的预测价值

在基本模型(模型 3)的基础上分别加入 RC₂₀₀₆、RC₂₀₁₀ 和 cumRC, 采用 C 指数(C-index)、IDI 和 NRI 比

较三个独立因素对心力衰竭的预测价值, 结果发现, cumRC 能够更好地预测心力衰竭发生风险, 其 C-index 为 75.09%, 与基本模型、RC₂₀₀₆ 预测模型、RC₂₀₁₀ 预测模型相比, C-index 分别提升了 0.0018、0.0014、0.0018。此外, 三个因素 IDI 均 >0 , 提示模型均为正改善, 且 cumRC 模型 IDI 最大, 说明 cumRC 模型预测能力最好。以基本模型为对照, NRI 分别提升了 5.06%、2.98%、13.44%(均 $P<0.01$)。见表 5。

3 讨论

本研究发现, 高 cumRC 是高血压患者发生心力衰竭的独立危险因素, 且 cumRC 越高, 患心力衰竭的风险越高。此外, 本研究发现与单次 RC 测量值相比, cumRC 能更好地预测高血压患者心力衰竭的发生。

本研究发现高 cumRC 水平增加高血压人群新发心力衰竭的风险独立于传统危险因素, 且呈现剂量-反应关系。既往关于 RC 与心血管事件的关系得到了广泛的研究。来自哥本哈根的一项队列研究发现, RC 每增加 1 mmol/L(39 mg/dL), 缺血性心脏病的风险增加 2.8 倍, 且独立于 HDL-C^[13]。Joshi 等^[14]发现, 高 RC 增加心血管疾病的发生风险, RC 每增加 1 个标准差, 心血管疾病发生风险升高 23%。Liu 等^[12]研究发现, RC 水平越高, 发生心力衰竭的风险越高, 与 RC <0.50 mmol/L 组相比, RC ≥ 1.50 mmol/L 组心力衰竭发生风险增加了 50%。然而, 这些研究都是在一般人群中进行的, 在高血压患者中 RC 与心力衰竭发病风险的关联目前缺乏有力的研究证据。此外, 以往的研究只关注了基线 RC 的测量, 而没有考虑 RC 随时间变化对心力衰竭的长期影响。本研究扩展了以往的研究结果, 发现长期 cumRC 升高患者发生心力衰竭的风险比 cumRC 水平低者更高。通过额外调整基线 RC 水平, 这种相关性仍然存在。因此, 不仅应常规监测 RC, 而且更应该关注 cumRC, 来识别高血压患者中心力衰竭的高危人群, 为临床预防心力衰竭提供新的证据。

本研究的另一个重要发现是, cumRC 与心力衰竭风险的关联程度在血压控制不理想和未服用降压药的高血压人群中更显著, 而在血压控制理想和服用降压药的高血压人群中差异无统计学意义。这表明, 控制血压和服用降压药可以降低高 cumRC 对高血压患者心力衰竭发病风险的影响。考虑到目前高血压患者的血压控制率较低, 改善服药的依从性同时控制伴随的血脂异常和其他危险因素应是降低高血压患者心力衰竭发生风险的主要措施。

既往一些研究发现, 危险因素长期累积暴露对心血管疾病等不良结局的影响均优于单次暴露^[15-17]。本

研究也得到了相似的结果,发现高 cumRC 水平增加心力衰竭发生风险,即使对基线 RC 进行额外调整后差异仍有统计学意义,这说明 cumRC 对心力衰竭的影响独立于单次 RC 水平。此外,本研究以传统危险因素构建了风险预测模型,模型中分别加入 2006 年、2010 年单次 RC 和 cumRC,结果显示,相比于 2006 年、2010 年单次 RC, cumRC 模型预测能力得到明显改善,这说明高血压患者中 cumRC 对心力衰竭风险的预测能力可能更强。另外,排除了随访 1 年内发生心力衰竭和具有心肌梗死或心房颤动病史的观察对象进行了敏感性分析,这使得本研究的结果更可靠。

表 2 cumRC 对高血压患者心力衰竭影响的多因素 Cox 比例风险回归分析($n=27\,839$)

模型	自变量	β	SE	wald χ^2	HR(95%CI)	P值	P _{趋势} 值
1	cumRC四分位组						
	1				1.00		
	2	0.26	0.10	6.46	1.29(1.06~1.58)	0.01	
	3	0.28	0.10	7.46	1.32(1.08~1.61)	0.01	
	4	0.47	0.10	23.56	1.60(1.32~1.93)	<0.01	<0.01
	cumRC (per SD)	0.13	0.03	18.07	1.14(1.07~1.20)	<0.01	
2	cumRC四分位组						
	1				1.00		
	2	0.21	0.10	3.84	1.23(1.00~1.51)	0.05	
	3	0.23	0.10	4.81	1.26(1.03~1.54)	0.03	
	4	0.37	0.10	13.89	1.45(1.19~1.77)	<0.01	<0.01
	cumRC (per SD)	0.10	0.03	10.94	1.10(1.03~1.17)	<0.01	
3	cumRC四分位组						
	1				1.00		
	2	0.19	0.11	3.24	1.21(0.98~1.49)	0.07	
	3	0.22	0.10	4.44	1.25(1.02~1.53)	0.04	
	4	0.39	0.10	15.11	1.48(1.21~1.80)	<0.01	<0.01
	cumRC (per SD)	0.11	0.03	11.58	1.10(1.04~1.17)	<0.01	
4	cumRC四分位组						
	1				1.00		
	2	0.21	0.11	3.80	1.23(1.00~1.52)	0.05	
	3	0.26	0.11	5.19	1.30(1.04~1.62)	0.02	
	4	0.46	0.13	12.68	1.59(1.23~2.05)	<0.01	<0.01
	cumRC (per SD)	0.11	0.04	7.30	1.11(1.02~1.21)	0.01	
5	cumRC四分位组						
	1				1.00		
	2	0.21	0.11	3.87	1.23(1.00~1.52)	<0.05	
	3	0.26	0.11	5.74	1.29(1.05~1.59)	0.02	
	4	0.48	0.11	18.09	1.62(1.30~2.03)	<0.01	<0.01
	cumRC (per SD)	0.14	0.04	14.17	1.15(1.06~1.24)	<0.01	
6	cumRC四分位组						
	1				1.00		
	2	0.20	0.11	3.50	1.22(0.99~1.50)	0.06	
	3	0.23	0.10	4.67	1.25(1.02~1.54)	0.03	
	4	0.34	0.10	11.59	1.41(1.16~1.72)	<0.01	<0.01
	cumRC (per SD)	0.11	0.03	11.58	1.08(1.02~1.15)	0.01	

注: cumRC为累积残余胆固醇; per SD为每增加1个标准差(2.44 mmol/L)。模型1校正性别、年龄; 模型2在模型1的基础上校正吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育水平、收缩压、空腹血糖、体重指数、服用降脂药、高敏C反应蛋白; 模型3在模型2的基础上校正低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇; 模型4在模型3的基础上校正观察窗口首次测量的残余胆固醇(RC)水平; 模型5在模型3的基础上校正基线RC水平; 模型6在模型3的基础上校正随访期间新增服用降脂药情况。赋值方法: 年龄、收缩压、空腹血糖、体重指数、高敏C反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、cumRC、RC以实际数据录入; 性别(男=1, 女=0), 吸烟(是=1, 否=0), 饮酒(是=1, 否=0), 体育锻炼(经常或偶尔=1, 从不=0), 受教育水平(高中及以上=1, 初中及以下=0), 服用降脂药情况(是=1, 否=0), 随访期间新增服用降脂药情况(是=1, 否=0)。

尽管 RC 的长期变化与高血压患者发生心力衰竭之间的联系机制尚未完全阐明,但有以下几种机制可解释这一关联。血浆中 RC 堆积,聚集在血管内皮被巨噬细胞摄取,形成泡沫细胞从而导致动脉粥样硬

化^[18]。与 LDL-C 不同, RC 不会被氧化修饰, 且与 LDL-C 相比, RC 携带更多的胆固醇, 加速了动脉粥样硬化斑块的形成^[19-20]。此外, 遗传性研究发现, RC 能够诱导低度炎症和包括肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素在内的促炎细胞因子激活, 进一步使斑块破裂导致缺血性心脏病发生从而增加心力衰竭发生风险^[21]。炎症还可通过多种机制参与心力衰竭的发生, 包括促炎细胞因子、先天免疫反应和体液免疫反应等^[22]。白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 可导致心脏收缩和舒张期功能障碍, 肿瘤坏死因子- α 可促进心脏的不良重构^[23-24]。因此, 较高的 RC 水平也可能对心脏的结构和功能产生直接影响而导致心力衰竭发生。高血压是一种复杂的多因素疾病状态, 其生理机制涉及盐敏感性、动脉顺应性、血管反应性、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的活性改变^[25-26]。当高 RC 和高血压共同作用时可能促进动脉粥样硬化、动脉顺应性受损、血管内皮功能障碍、慢性炎症反应和血管重构, 这些机制都有助于心血管疾病的发生和发展, 进而导致心

力衰竭发生^[21, 27]。

本研究是探讨 cumRC 与高血压患者心力衰竭风险之间关系的大规模前瞻性队列研究, 随访时间长。研究调整了各种混杂因素, 并且进行了敏感性分析和分层分析, 保证了研究结果的稳定性。此外, 本研究收集了参与者的多次 RC 水平, 较以往的单次 RC 测量研究结果更为可靠。然而, 本研究仍存在一些局限性。首先, 由于研究数据是基于煤矿工人多次健康体检数据, 男性比例远高于女性, 存在一定的选择偏倚。其次, 由于本研究是一项观察性研究, 因此不能说明高 cumRC 影响高血压患者心力衰竭风险的病理和生理机制。第三, 本研究参与者均为中国人, 研究结果可能不适用于其他种族人群。

总之, 本研究发现高 cumRC 与高血压患者心力衰竭的发病风险增加有关。这个发现强调了监测纵向 RC 对预防高血压患者发生心力衰竭的重要性。在早期控血脂治疗的过程中, 强调对 cumRC 的关注, 以降低与高 cumRC 相关的心力衰竭发生风险。

表 3 不同 cumRC 四分位组高血压人群心力衰竭的发生情况和 Cox 比例风险回归分析结果(敏感性分析和死亡竞争风险)

分析	组别	例数	心力衰竭		HR(95%CI)*	P值
			例数	发病密度(/千人年)		
敏感性分析1	第1四分位	6 951	165	2.51	1.00	
	第2四分位	6 939	200	3.06	1.14(0.92~1.41)	0.23
	第3四分位	6 927	192	2.94	1.11(0.90~1.38)	0.33
	第4四分位	6 939	263	4.07	1.44(1.18~1.76)	<0.01
敏感性分析2	第1四分位	6 839	146	2.25	1.00	
	第2四分位	6 813	192	2.99	1.25(1.00~1.56)	0.05
	第3四分位	6 793	182	2.85	1.20(0.96~1.50)	0.11
	第4四分位	6 716	238	3.80	1.48(1.20~1.84)	<0.01
敏感性分析3	第1四分位	6 826	147	2.27	1.00	
	第2四分位	6 834	201	2.72	1.29(1.04~1.61)	0.02
	第3四分位	6 837	211	2.87	1.36(1.10~1.70)	<0.01
	第4四分位	6 821	255	3.55	1.55(1.25~1.91)	<0.01
敏感性分析4	第1四分位	6 841	146	2.30	1.00	
	第2四分位	6 775	194	3.10	1.29(1.04~1.62)	0.02
	第3四分位	6 721	194	3.12	1.33(1.07~1.67)	0.01
	第4四分位	6 613	231	3.84	1.57(1.27~1.95)	<0.01
死亡竞争风险	第1四分位	6 959	173	2.63	1.00	
	第2四分位	6 960	221	3.38	1.25(1.02~1.52)	0.03
	第3四分位	6 960	225	3.45	1.23(1.00~1.51)	<0.05
	第4四分位	6 960	284	4.39	1.48(1.22~1.80)	<0.01

注: cumRC 为累积残余胆固醇。敏感性分析1为删除1年内发生事件者(删除83例); 敏感性分析2为删除发生心肌梗死者(删除678例); 敏感性分析3为删除发生心房颤动病史者(删除521例); 敏感性分析4为删除基线时服用降脂药物者(删除1 428例)。*校正性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育水平、收缩压、空腹血糖、体重指数、服用降脂药、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、高敏C反应蛋白。均趋势 $P<0.01$ 。

表 4 依据是否有糖尿病、血压、是否服用降压药进行分层分析

分层	组别	例数	心力衰竭例数	心力衰竭发病密度(/千人年)	HR (95%CI)*	P _{交互} 值	P值	P _{趋势} 值
糖尿病 ^a						<0.01		
是	第1四分位	1 015	43	4.68	1.00			
	第2四分位	1 288	71	6.12	1.38(0.92~2.07)		0.12	
	第3四分位	1 434	73	5.65	1.32(0.89~1.98)		0.07	
	第4四分位	1 686	105	6.86	1.59(1.09~2.33)		0.02	0.03
	第1四分位	5 944	130	2.30	1.00			
	第2四分位	5 672	150	2.79	1.11(0.87~1.41)		0.40	
	第3四分位	5 526	152	2.90	1.15(0.91~1.47)		0.24	
	第4四分位	5 274	179	3.63	1.35(1.07~1.71)		<0.05	0.12
血压(mmHg) ^b						<0.01		
>140/90	第1四分位	3 072	97	3.40	1.00			
	第2四分位	2 904	119	4.43	1.21(0.92~1.60)		0.18	
	第3四分位	2 843	131	5.03	1.43(1.09~1.89)		<0.01	
	第4四分位	2 963	160	5.94	1.60(1.23~2.07)		<0.01	<0.01
≤140/90	第1四分位	3 887	76	2.04	1.00			
	第2四分位	4 056	102	2.65	1.27(0.86~1.60)		0.31	
	第3四分位	4 117	94	2.40	1.05(0.94~1.71)		0.78	
	第4四分位	3 997	124	3.28	1.27(0.94~1.71)		<0.01	0.20
服用降压药 ^c						<0.01		
是	第1四分位	1 097	43	4.27	1.00			
	第2四分位	1 658	67	4.38	0.88(0.58~1.32)		0.53	
	第3四分位	1 944	95	5.37	1.17(0.80~1.72)		0.42	
	第4四分位	2 196	132	6.59	1.32(0.91~1.92)		0.14	<0.05
否	第1四分位	5 862	130	2.33	1.00			
	第2四分位	5 302	154	3.07	1.35(1.07~1.72)		<0.05	
	第3四分位	5 016	130	2.73	1.18(0.92~1.51)		0.21	
	第4四分位	4 764	152	3.40	1.36(1.07~1.74)		<0.05	<0.05

注: 分层分析^a校正了性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育水平、收缩压、体重指数、服用降脂药情况、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、高敏C反应蛋白。分层分析^b校正了性别、年龄、饮酒、体育锻炼、受教育水平、空腹血糖、体重指数、服用降脂药情况、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、高敏C反应蛋白。分层分析^c校正了性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育水平、收缩压、体重指数、服用降脂药情况、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、高敏C反应蛋白。

表 5 采用 C-index、IDI、NRI 比较 RC₂₀₀₆、RC₂₀₁₀ 与 cumRC 对心力衰竭风险的预测价值(n=27 839)

模型	C-index	IDI	P for IDI	NRI	P for NRI
基本模型	74.91%	参考		参考	
基本模型加RC ₂₀₀₆	74.95%	0.000 002	<0.01	0.050 5	<0.01
基本模型加RC ₂₀₁₀	74.91%	0.000 032	<0.01	0.029 8	<0.01
基本模型加cumRC	75.09%	0.000 083	<0.01	0.134 3	<0.01

注: C-index为C指数; IDI为综合判别改善指数; NRI为净重新分类指数; RC₂₀₀₆为观察窗口首次RC水平; RC₂₀₁₀为基线时RC水平; RC为残余胆固醇; cumRC为累积残余胆固醇。基本模型包括性别、年龄、吸烟、饮酒、体育锻炼、受教育水平、收缩压、空腹血糖、体重指数、服用降脂药、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇。

本主题国内外已有的结论

• RC 水平越高, 发生心力衰竭的风险越高。RC 每增加 1 个标准差, 心力衰竭风险增加 10%。

本文特色与见解

• 收集参与者的多次 RC 水平, 发现在高血压人群中, 高水平 cumRC 是心力衰竭的危险因素。

参考文献

[1] Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(1): 30-41.

[2] Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(6): 368-378.

[3] Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide[J]. ESC Heart Fail, 2014, 1(1): 4-25.

[4] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for

- developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2002, 106(24): 3068-3072.
- [5] Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure[J]. *JAMA*, 1996, 275(20): 1557-1562.
- [6] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 223-237.
- [7] Gu D, Kelly TN, Wu X, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in Chinese men and women[J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(3): 265-72.
- [8] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. *Lancet*, 2002, 360(9349): 1903-1913.
- [9] Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 319(15): 1566-1579.
- [10] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [11] Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(24): 1536-1546.
- [12] Liu H, Zhang J, Li Z, et al. Association between remnant cholesterol and heart failure: a prospective cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 938647.
- [13] Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol reclassifies risk of ischemic heart disease and myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(24): 2383-2397.
- [14] Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the Jackson Heart and Framingham offspring cohort studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e002765.
- [15] Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(13): 1507-1516.
- [16] Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association between cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure during young adulthood and middle age and risk of cardiovascular events[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(12): 1406-1413.
- [17] Reges O, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of cumulative systolic blood pressure with long-term risk of cardiovascular disease and healthy longevity: findings from the lifetime risk pooling project cohorts[J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 347-356.
- [18] Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 367(1-2): 36-47.
- [19] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师学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.
- [20] Salinas CAA, Chapman MJ. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL?[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(3): 132-139.
- [21] 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.
- [22] Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, et al. Inflammation in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1324-1340.
- [23] Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, et al. Targeting interleukin-1 in heart disease[J]. *Circulation*, 2013, 128(17): 1910-1923.
- [24] Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor- α friend or foe for chronic heart failure?[J]. *Circ Res*, 2013, 113(5): 492-494.
- [25] Camargo LL, Montezano AC, Hussain M, et al. Central role of c-Src in NOX5-mediated redox signalling in vascular smooth muscle cells in human hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5): 1359-1373.
- [26] Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review[J]. *Genet Med*, 2008, 10(8): 560-574.
- [27] Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 529-539.

收稿日期: 2024-01-28 责任编辑: 林东杰

更正

本刊 2025 年第 33 卷第 1 期第 94 页, 脚注漏了基金项目, 增加“基金项目: 厦门市卫生指导性项目(3502Z20224ZD1181)”。特此更正!