

血脂变异性与心血管疾病关联的研究进展

何 杰, 焦 岚, 刘地川*

重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2024年10月8日; 录用日期: 2024年11月2日; 发布日期: 2024年11月11日

摘 要

心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)是威胁全球居民健康的主要负担之一。近年来, 血脂水平的变异性被认为是心血管疾病风险的一个重要因素。因此, 本文综述了近年来关于血脂变异性与心血管疾病之间关系的研究进展, 为今后临床实践中的血脂管理提供进一步的参考。

关键词

血脂变异性, 心血管疾病, 研究进展

Research Progress on the Association between Lipid Variability and Cardiovascular Diseases

Jie He, Lan Jiao, Dichuan Liu*

Cardiovascular Medicine Department, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 8th, 2024; accepted: Nov. 2nd, 2024; published: Nov. 11th, 2024

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) stands as one of the principal burdens to the health of the global population. In recent years, lipid variability has emerged as a significant factor in the risk of CVD. Consequently, this paper provides an overview of the advancements in research concerning the relationship between lipid variability and cardiovascular diseases, aiming to offer additional guidance for lipid management in future clinical practices.

Keywords

Lipid Variability, Cardiovascular Disease, Research Progress

*通讯作者。

文章引用: 何杰, 焦岚, 刘地川. 血脂变异性与心血管疾病关联的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 715-720.
DOI: 10.12677/acm.2024.14112936



1. 引言

最新的心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)流行病学调查报告显示,中国的心血管疾病患病率呈现持续增长的趋势,并且仍然是导致国民死亡的主要原因之一,这突显了心血管疾病对于我国公共健康的严重威胁[1]。此外,全球疾病负担研究(GBD)的数据亦显示,在1990年至2019年间,中国80岁以下人口的心血管疾病年龄标准化发病率显著增加[2]。目前公认的CVD风险因素包括年龄、吸烟、肥胖、高血压、高脂血症、糖尿病以及早发性冠状动脉疾病的家族史[3]。近年来的研究表明,除了传统的风险评估参数外,个体生理指标的变异性——即这些指标随时间的变化幅度——可能独立于其平均水平对不良心血管事件的发生进行预测[4]。这些生理指标包括血压[5]、心率[6]、血糖[7]及体重波动性[8]。鉴于血脂作为心血管健康的重要生物标记物之一,其变异性与心血管疾病的发展及其预后之间的关联性引起了广泛的关注。已有证据表明,血脂变异性可以作为心血管不良事件的一个独立预测因子。因此,本文旨在综合回顾血脂变异性与心血管疾病之间关系的现有研究,以期为临床实践提供更深入的理解。

2. 血脂变异性的发现、定义及测量

1960年,Groover等[9]通过回顾性分析177位研究对象过去五年的胆固醇水平,观察到冠状动脉疾病患者可能表现出较高的胆固醇水平波动,但该研究未进行正式的统计学分析来检验。进入20世纪90年代,基于Framingham心脏研究的数据分析进一步证实,胆固醇水平的变异性与未来心血管事件的发生显著相关,并被视为冠状动脉疾病死亡风险的一个重要因素[10]。近年来,在心率变异性及血压变异性与心血管疾病之间关联研究的启示下,血脂变异性逐渐成为研究热点。血脂变异性指的是同一受试者在特定时间段内多次测定的血脂值的变化幅度。尽管目前对于个体随访期间血脂检测的时间间隔尚无统一标准,鉴于血脂代谢的短期稳定性,多数研究倾向于以天、周、月乃至年为单位,并且至少进行三次连续的血脂测量以评估其变异性。为了量化血脂变异性,现有文献多采用变异系数(coefficient of variation, CV)、标准差(standard deviation, SD)、均值独立变异(variability independent of the mean, VIM)和平均实际变异(average successive variability, ASV)等统计指标来评估变异性[11]。

3. 血脂变异性与心血管疾病(LDL-C, HDL-C, TC, TG)

3.1. LDL-C与心血管疾病

低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)作为心血管疾病的重要风险因素,其变异性与心血管不良事件之间的关系得到了广泛研究。在TNT试验中,Bangalore等[12]对9572例冠状动脉疾病患者进行了前瞻性队列研究及随访观察。研究发现,在校正了他汀类药物使用情况和LDL-C基线水平后,以ASV为主要评估指标,LDL-C变异性每增加一个标准差,冠状动脉事件、心血管事件、心肌梗死、卒中和死亡的风险分别上升了16%、11%、10%、17%和23%。这表明,即便在考虑了药物治疗依从性的情况下,LDL-C的变异性仍然是冠状动脉疾病患者发生不良心血管事件的独立预测因子。随后, Lee等人[13]的研究旨在探讨LDL-C与高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)变异性对接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病患者心血管结局的影响。通过对1792名PCI术后患者的随访,中位随访期为65个月,结果显示共有114名患者发生了主要不良心血管事件(MACCE)。在调

整了多个潜在混杂因素后,研究确认了 LDL-C 变异性作为 PCI 术后患者 MACCE 独立预测因子的地位:具体而言,LDL-C 的均值独立变异(cVIM)每增加一个标准差,MACCE 的风险升高 34%。另外,一项涵盖九项临床试验,共计 4976 名冠状动脉疾病患者的综合分析,利用血管内超声(IVUS)技术评估了脂质变异性与临床结局及冠状动脉粥样硬化斑块体积百分比(DPAV)之间的联系。研究显示,LDL-C 的变异性与 DPAV 的增加及心血管事件的发生率呈正相关[14]。此研究不仅提供了脂蛋白波动性与动脉粥样硬化进程直接相关的证据,同时也进一步证实了 LDL-C 变异性能够预测心血管事件及死亡风险。

3.2. HDL-C 与心血管疾病

尽管高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)传统上被认为是对抗心血管疾病的保护性因素,但越来越多的研究表明,HDL-C 的变异性同样影响心血管事件的发生。例如,在 TNT 试验的一项后续分析中,研究人员对 9572 名确诊为冠状动脉疾病的患者进行了长达 4.9 年的中位随访,分析了这些患者在禁食状态下 HDL-C、甘油三酯和 LDL-C 水平的个体间变异性与临床结果之间的关系。研究发现,HDL-C 变异性增加与冠状动脉事件的增多存在正相关关系。此外,与 HDL-C 变异性最低的五分位组相比,变异性最高的五分位组心血管事件风险增加了 50% (风险比[HR]: 1.50, 95%置信区间[CI]: 1.30~1.74, $P < 0.0001$) [15]。此外,Boey 等[16]开展的研究也支持了 HDL-C 变异性作为心肌梗死后患者不良心血管事件预测因子的观点。HDL-C 变异性不仅能够预测心血管疾病高危群体的临床结果,而且与一般人群中心血管不良事件的发生亦密切相关。在中国进行的一项前瞻性研究中,共纳入了 51,610 名无既往心肌梗死、卒中或癌症病史的一般健康个体,并对其进行了平均 7.03 年的随访。研究期间,共有 426 名参与者发生心肌梗死,2243 名参与者因各种原因死亡。在对所有协变量进行调整后的模型中,与 HDL-C 变异性最低的四分位组相比,最高四分位组的参与者发生心肌梗死的风险提高了 56% (HR: 1.56, 95% CI: 1.17~2.08, $P < 0.01$), 全因死亡风险则增加了 22% (HR: 1.22, 95% CI: 1.09~1.37, $P < 0.01$) [17]。该研究揭示,即使在一般健康人群中,HDL-C 变异性增加也与心血管疾病及全因死亡风险的升高有关。

3.3. TC 与心血管疾病

1994 年, Kreger 等人[10]基于 Framingham 心脏研究的数据,通过长期追踪受试者的总胆固醇(Total cholesterol, TC)水平变化,首次提出了 TC 变异性与心血管疾病发病率及死亡率之间的紧密关联。特别是对于女性患者,TC 变异性被强调为冠状动脉疾病致死风险的重要标志之一。随后,一项基于韩国全国范围的大规模人群研究,利用韩国国家健康保险系统(NHIS)的数据,选取了近 3,656,648 名无心肌梗死或卒中病史的个体作为研究对象,这些参与者在 2002 年至 2007 年间至少接受了三次健康检查。研究者通过计算变异系数(CV)、标准差(SD)以及变异独立于均值(VIM)来评估总胆固醇水平的变异性。在多变量调整模型中,相较于 TC 变异性较低的个体,TC 变异性较高的个体发生全因死亡的风险增加了 26% (95%置信区间: 1.24~1.28), 心肌梗死的风险增加了 8% (95%置信区间: 1.05~1.11), 卒中的风险增加了 11% (95%置信区间: 1.08~1.14)。上述结果在调整了 TC 平均水平和降脂药物使用情况后依然显著,并且在不同的敏感性分析中得到了一致的证实,这表明个体间的 TC 水平波动可能对心血管事件的发生具有预测价值 [18]。另外,一项关于缺血性心肌病(Ischemic Heart Disease, IHD)的中国研究也指出,脂质变异性可以被视为 IHD 的一个独立危险因素,较高的 TC 变异性与 IHD 风险的增加相关联[19]。这些研究共同强调了 TC 变异性作为心血管健康重要预测指标的重要性。

3.4. TG 与心血管疾病

甘油三酯(Triglyceride, TG)与心血管事件的相关性存在争议,现有的研究结论存在相悖的情况。在韩国进行的一项大规模多中心回顾性研究中,研究人员评估了 TG 变异性对糖尿病患者主要不良心血管事

件(包括全因死亡、心肌梗死和卒中)的影响。研究结果显示,与 TG 变异系数(CV)较低的组别相比,高 CV 组别在五年内的主要不良事件发生率显著更高(9.1% vs. 7.7%, $P < 0.001$)。在对多种潜在混杂因素进行校正后,高 TG 变异性仍被证明是心血管不良事件发生的独立预测因子[20]。另一方面, Lim 等[21]在研究中将 TG 变异性与其他代谢参数(如血压、血糖、胆固醇)的变异性一并分析,进一步证实了 TG 变异程度的增加与心血管事件发生率的升高相关。然而,开滦研究对一般人群进行随访后却发现,甘油三酯(TG)在随访期间的变异性与心肌梗死及全因死亡之间没有显著的相关性[17]。类似地, Wang 等[22]的研究也未能观察到 TG 变异性对糖尿病患者全因死亡率和心血管死亡率的影响。上述研究结论的分歧可能归因于种族差异、目标人群的选择以及风险模型构建的不同。因此,未来仍需更多研究来进一步阐明甘油三酯变异性与心血管结局之间的关系。

4. 血脂变异性影响心血管疾病的机制

尽管血脂变异性与心血管疾病发展之间的具体机制尚未完全阐明,但目前有几种理论假设试图解释这一现象。首先,较高水平的血脂可能会促进胆固醇在动脉壁上的沉积,形成动脉粥样硬化斑块,而血脂水平的不稳定性可能导致斑块成分及胆固醇晶体结构的变化,这种反复结晶与溶解的过程可能会产生尖锐的胆固醇碎片,进而刺破斑块的纤维帽,最终导致斑块破裂,引发急性冠状动脉事件[23]-[25]。此外,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的变异性可能通过干扰脂质外排机制,推动斑块体积的扩张,加速冠状动脉粥样硬化的进程[26]。这一点已在利用血管内超声技术评估冠状动脉粥样硬化负荷的临床研究中得到证实[14]。另一种假说认为,血脂变异性可能通过氧化应激和炎症反应等机制损害内皮功能,而内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化发病过程中的初始步骤[27][28]。另外,降脂药物治疗的依从性不足也可能将血脂变异性与不良心血管结局联系起来。有研究表明,心血管疾病高风险患者若突然停止使用他汀类药物,可能会经历短暂的高胆固醇血症,同时失去他汀类药物所带来的多效性益处,如抗炎、抗氧化、稳定斑块及改善内皮功能等,这些因素可能会增加心血管事件的风险[29]-[31]。值得注意的是,血脂变异性升高有时也被视为全面健康状况下降或存在系统性疾病的一个指标[12],或与体重等其他生物标志物的变异性增加有关[32],因此,目前尚无法明确这些风险因素对心血管系统的直接影响、间接影响或联合效应。

5. 未来与展望

传统的研究方法通常依据生物标志物水平的差异来界定不同风险群体,这种群体间的区别往往能够预测临床结局。然而,近年来的多项研究揭示,个体在一定时期内生物标志物的波动性与心血管不良事件之间存在着密切关联[4],这提示我们,在未来的临床实践中,对于心血管疾病危险因素的管理不应仅局限于关注这些因素的绝对水平及其持续时间,还应当将它们的变异性纳入考量范畴。

综上所述,在针对心血管疾病高危人群的血脂管理策略中,维持一个低位且稳定的血脂水平对于改善患者的临床预后至关重要。

基金项目

国家自然科学基金(30670870)。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7): 625-660.
- [2] Wang, H., Zhang, H. and Zou, Z. (2023) Changing Profiles of Cardiovascular Disease and Risk Factors in China: A Secondary Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Chinese Medical Journal*, 136, 2431-2441.

- <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002741>
- [3] Yusuf, S., Reddy, S., Ôunpuu, S. and Anand, S. (2001) Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation*, **104**, 2746-2753. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099487>
 - [4] Simpson, W.G. (2019) Biomarker Variability and Cardiovascular Disease Residual Risk. *Current Opinion in Cardiology*, **34**, 413-417. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000627>
 - [5] Stevens, S.L., Wood, S., Koshiaris, C., Law, K., Glasziou, P., Stevens, R.J., *et al.* (2016) Blood Pressure Variability and Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **354**, i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>
 - [6] Hillebrand, S., Gast, K.B., de Mutsert, R., Swenne, C.A., Jukema, J.W., Middeldorp, S., *et al.* (2013) Heart Rate Variability and First Cardiovascular Event in Populations without Known Cardiovascular Disease: Meta-Analysis and Dose-Response Meta-Regression. *EP Europace*, **15**, 742-749. <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>
 - [7] Gorst, C., Kwok, C.S., Aslam, S., Buchan, I., Kontopantelis, E., Myint, P.K., *et al.* (2015) Long-Term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **38**, 2354-2369. <https://doi.org/10.2337/dc15-1188>
 - [8] Bangalore, S., Fayyad, R., Laskey, R., DeMicco, D.A., Messerli, F.H. and Waters, D.D. (2017) Body-Weight Fluctuations and Outcomes in Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1332-1340. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606148>
 - [9] Croover, M.E., Jernican, J.A. and Martin, C.D. (1960) Variations in Serum Lipid Concentration and Clinical Coronary Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, **239**, 133-139. <https://doi.org/10.1097/00000441-196002000-00001>
 - [10] Kreger, B.E., Odell, P.M., D'Agostino, R.B. and Wilson, P.F.W. (1994) Long-Term Intraindividual Cholesterol Variability: Natural Course and Adverse Impact on Morbidity and Mortality—The Framingham Study. *American Heart Journal*, **127**, 1607-1614. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)90393-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(94)90393-x)
 - [11] Bautista, L.E. and Rueda-Ochoa, O.L. (2021) Methodological Challenges in Studies of the Role of Blood Lipids Variability in the Incidence of Cardiovascular Disease. *Lipids in Health and Disease*, **20**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01477-x>
 - [12] Bangalore, S., Breazna, A., DeMicco, D.A., Wun, C. and Messerli, F.H. (2015) Visit-to-Visit Low-Density Lipoprotein Cholesterol Variability and Risk of Cardiovascular Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*, **65**, 1539-1548. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.017>
 - [13] Lee, E.Y., Yang, Y., Kim, H., Cho, J., Yoon, K., Chung, W.S., *et al.* (2018) Effect of Visit-to-Visit LDL-, HDL-, and Non-HDL-Cholesterol Variability on Mortality and Cardiovascular Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention. *Atherosclerosis*, **279**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.012>
 - [14] Clark, D., Nicholls, S.J., St. John, J., Elshazly, M.B., Kapadia, S.R., Tuzcu, E.M., *et al.* (2018) Visit-to-Visit Cholesterol Variability Correlates with Coronary Atheroma Progression and Clinical Outcomes. *European Heart Journal*, **39**, 2551-2558. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy209>
 - [15] Waters, D.D., Bangalore, S., Fayyad, R., DeMicco, D.A., Laskey, R., Melamed, S., *et al.* (2018) Visit-to-Visit Variability of Lipid Measurements as Predictors of Cardiovascular Events. *Journal of Clinical Lipidology*, **12**, 356-366. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.003>
 - [16] Boey, E., Gay, G.M.W., Poh, K., Yeo, T., Tan, H. and Lee, C. (2016) Visit-to-Visit Variability in LDL- and HDL-Cholesterol Is Associated with Adverse Events after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A 5-Year Follow-Up Study. *Atherosclerosis*, **244**, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.110>
 - [17] Liu, X., Wu, S., Song, Q. and Wang, X. (2020) Visit-to-Visit Variability of Lipid Measurements and the Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study. *Atherosclerosis*, **312**, 110-116. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.003>
 - [18] Kim, M.K., Han, K., Kim, H., Park, Y., Kwon, H., Yoon, K., *et al.* (2017) Cholesterol Variability and the Risk of Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke: A Nationwide Population-Based Study. *European Heart Journal*, **38**, 3560-3566. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx585>
 - [19] Wu, Y., Shen, P., Xu, L., Yang, Z., Sun, Y., Yu, L., *et al.* (2023) Association between Visit-to-Visit Lipid Variability and Risk of Ischemic Heart Disease: A Cohort Study in China. *Endocrine*, **84**, 914-923. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03661-8>
 - [20] Koh, S.M., Chung, S.H., Yum, Y.J., Park, S.J., Joo, H.J., Kim, Y., *et al.* (2022) Comparison of the Effects of Triglyceride Variability and Exposure Estimate on Clinical Prognosis in Diabetic Patients. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 245. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01681-8>
 - [21] Lim, S., Chung, S.H., Kim, J.H., Kim, Y.H., Kim, E.J. and Joo, H.J. (2023) Effects of Metabolic Parameters' Variability on Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 114.

- <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01848-x>
- [22] Wang, M., Li, C., Liu, C., Lin, C., Yang, S., Li, T., *et al.* (2021) Effect of Blood Lipid Variability on Mortality in Patients with Type 2 Diabetes: A Large Single-Center Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 228. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01421-4>
- [23] Abela, G.S., Vedre, A., Janoudi, A., Huang, R., Durga, S. and Tamhane, U. (2011) Effect of Statins on Cholesterol Crystallization and Atherosclerotic Plaque Stabilization. *The American Journal of Cardiology*, **107**, 1710-1717. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.336>
- [24] Abela, G.S., Aziz, K., Vedre, A., Pathak, D.R., Talbott, J.D. and DeJong, J. (2009) Effect of Cholesterol Crystals on Plaques and Intima in Arteries of Patients with Acute Coronary and Cerebrovascular Syndromes. *The American Journal of Cardiology*, **103**, 959-968. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.019>
- [25] Nakano, S., Otake, H., Kawamori, H., Toba, T., Sugizaki, Y., Nagasawa, A., *et al.* (2021) Association between Visit-to-Visit Variability in Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Plaque Rupture That Leads to Acute Coronary Syndrome. *Circulation Reports*, **3**, 540-549. <https://doi.org/10.1253/circrep.cr-21-0080>
- [26] Rohatgi, A., Khera, A., Berry, J.D., Givens, E.G., Ayers, C.R., Wedin, K.E., *et al.* (2014) HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*, **371**, 2383-2393. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409065>
- [27] Tall, A.R. and Yvan-Charvet, L. (2015) Cholesterol, Inflammation and Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **15**, 104-116. <https://doi.org/10.1038/nri3793>
- [28] Chen, H., Ren, J., Xing, Y., Zhang, W., Liu, X., Wu, P., *et al.* (2009) Short-Term Withdrawal of Simvastatin Induces Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease: A Dose-Response Effect Dependent on Endothelial Nitric Oxide Synthase. *International Journal of Cardiology*, **131**, 313-320. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.10.044>
- [29] Davignon, J. (2004) Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*, **109**, 39-43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131517.20177.5a>
- [30] Heeschen, C., Hamm, C.W., Laufs, U., Snapinn, S., Böhm, M. and White, H.D. (2002) Withdrawal of Statins Increases Event Rates in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, **105**, 1446-1452. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012530.68333.c8>
- [31] Daskalopoulou, S.S., Delaney, J.A.C., Filion, K.B., Brophy, J.M., Mayo, N.E. and Suissa, S. (2008) Discontinuation of Statin Therapy Following an Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Study. *European Heart Journal*, **29**, 2083-2091. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn346>
- [32] Lissner, L., Odell, P.M., D'Agostino, R.B., Stokes, J., Kreger, B.E., Belanger, A.J., *et al.* (1991) Variability of Body Weight and Health Outcomes in the Framingham Population. *New England Journal of Medicine*, **324**, 1839-1844. <https://doi.org/10.1056/nejm199106273242602>