

残余胆固醇对心血管疾病的研究进展

姚璐

华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月20日

摘要

心血管疾病(CVD)是全球公共卫生领域最重要的负担之一, 是威胁全球生命安全的一个重要的危险因素, 也是造成全球疾病死亡的主要原因。众多研究表明, 残余胆固醇(RC)是独立于低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)外, 导致心血管疾病的独立危险因素。本文将系统探讨残余胆固醇致心血管疾病的研究现状, 为未来心血管疾病患者的自我管理和临床实践提供指导。

关键词

残余胆固醇, 心血管疾病, 研究进展

Research Progress on Residual Cholesterol in Cardiovascular Diseases

Lu Yao

Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Dec. 15th, 2024; accepted: Jan. 8th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is one of the most important burdens in the global public health field, a significant risk factor threatening global life safety, and a major cause of global disease deaths. Numerous studies have shown that residual cholesterol (RC) is an independent risk factor for cardiovascular disease and separating from low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). This article will systematically explore the current research status of residual cholesterol induced cardiovascular disease, providing guidance for self-management and clinical practice of cardiovascular disease patients in the future.

Keywords

Residual Cholesterol, Cardiovascular Disease, Research Progress

Copyright © 2025 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

虽然心血管疾病的预防和治疗方面都取得了比较大的进展,然而全球范围内 CVD 的患病人数仍然呈上升趋势。既往研究证明,脂质堆积是 CVD 的重要发病机制,除了低密度脂蛋白胆固醇,残余胆固醇也是导致心血管疾病和全因死亡的重要危险因素[1] [2]。

2. 残余胆固醇致动脉粥样硬化的机制

动脉粥样硬化不断威胁着人类健康,其发生、发展涉及血管管壁的很多变化,其中重要因素是脂质代谢的紊乱和炎症反应。LDL-C 是公认的引发动脉粥样硬化的主要因素之一,但越来越多的研究表明残余胆固醇与 LDL-C 不同,RC 主要反映甘油三酯含量较高的脂蛋白代谢异常。RC 相比较于传统血脂指标有着重要且独立的预测价值。

残余胆固醇的来源有内源性(肝脏产生的 VLDL)、外源性(肠道产生的乳糜微粒)两种途径。目前残余胆固醇尚且没有统一的定义,简单地可以理解为所有富含甘油三酯脂蛋白(TRL)中的胆固醇含量,即空腹状态下中间密度脂蛋白胆固醇(IDLC)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL)中的胆固醇含量和非空腹状态下乳糜微粒(CM)中的胆固醇含量之和。大量的 VLDL 颗粒、IDLC 颗粒及 CM 残留物可将大量胆固醇分子输送至动脉内膜,导致高度的动脉粥样硬化[3]-[5]。

血液中存在过量的残余胆固醇能够使动脉壁的渗透性增强,经过穿胞作用进入动脉壁后与动脉壁蛋白多糖相互作用导致其在动脉壁内滞留聚集,被巨噬细胞和平滑肌细胞吞噬后转化为泡沫细胞,是动脉硬化斑块的重要组成部分。而且残余胆固醇比 LDL-C 的数量多、体积大并且在血管管壁停留的时间长,相较于 LDL-C 可以不经过氧化修饰就可以携带更多的胆固醇,因此 RC 形成动脉粥样硬化的可能性比 LDL-C 高[6]。

同时 RC 也可以导致细胞因子的释放,激发炎症反应和促进凝血,进而促进斑块破裂,最终导致心血管事件。脂蛋白脂肪酶能使残余胆固醇水解,水解出游离脂肪酸和单酰基甘油,这些物质可以对组织产生毒性作用。他们能破坏组织结构,导致局部炎症的产生,促进动脉粥样硬化的发生和发展。所以现在有学者认为,残余胆固醇参与了动脉硬化的斑块形成的同时也参与了局部炎症反应,可以作为一项非感染性疾病的炎症标志物。同时 RC 也可以通过促进凝血因子的形成、上调纤溶抑制物及其抗原表达来促进血液凝固,进而导致心血管事件的形成[7]。

因此,残余胆固醇对动脉粥样硬化的发展是多维度的,一方面残余胆固醇可以导致血管管壁的损伤,另一方面可以通过激发炎症反应、促进凝血来导致心血管事件的发生。

3. 残余胆固醇的计算方法

目前 RC 的测量方法主要分为两种,一种是根据 RC 的定义进行计算: $RC = TC - HDL-C - LDL-C$ [8]

[9]。这种方法简单易行、不需要特殊的检测设备和额外的成本,可以先直接检测出其他血脂指标,进而进行计算,目前应用此种方法比较多。但对于公式中的 LDL-C 我们需要进一步关注,国外当 TG < 5.6 mmol/L 时多采用 Friedewald 方程计算,当 TG ≥ 5.6 mmol/L 时采用直接检测 LDL-C 的方法[10]。当 TG ≥ 400 mg/dL 时,常采用 Martin-Hopkins 方程[11]能够得到更为准确的 LDL-C,但在国内无论 TG 检测出的数值是多少 LDL-C 的数值均直接检测。目前大多数研究采用此种方法,研究结果的得出也比较准确。

RC 还有多种直接测定的方法,例如直接自动测定法、免疫分离法、超速离心法和磁共振波谱法等。通过直接自动测定法测量出的 RC 的含量很低。具体方法是先使用表面活性剂和酶去除 CM 和 VLDL 的其他脂蛋白胆固醇,剩余 CM 和 VLDL 残留物,然后再检测这些残留物中的胆固醇含量[12]。免疫分离法是先利用抗体去除 ApoA1 和 ApoB100,进而测定 CM 残粒和 VLDL 残粒的胆固醇含量,但这种方法有一定的局限性,有些组分不能被完全吸收。超速离心法是通过测定血清载脂蛋白 48 的浓度,进而得出 RC 的数值[12] [13]。其次还可以使用磁共振波谱测定残余脂蛋白颗粒中的胆固醇。但这些测定方法费用相对比较高、检测比较复杂,所以在临床上并未得到广泛应用[14]。另研究显示与算法相比,直接测量法可发现 5%被算法认为是一般风险的但实际上为心肌梗死高风险的人群,未来可以通过技术水平的不断革新使得直接测量法得到普遍应用。

综上所述,目前所有直接测量 RC 水平的方法虽可以提供直接的血脂分析结果,但有一定的局限性,许多只是测得的 RC 的某个成分,因此大部分研究采用直接计算的方法来得出 RC 的数值。

4. 国内外相关研究现状

既往国内外相关研究中,几项研究均显示了 RC 可以导致心血管不良事件的发生。Jepsen 等[15]人研究发现,较高水平的残余胆固醇与全因死亡率相关。一项孟德尔随机研究显示,在 958,434 名参与者中,结果显示 RC 对冠状动脉疾病(CAD)风险存在强有力的遗传因果关系,并且独立于 LDL,促进冠心病和心肌梗死的发生[16]。China-PAR 研究显示,纳入了 98,967 名参与者中,较高的残余胆固醇(RC)显著增加了脑卒中和缺血性脑卒中的风险,RC 每增加一个标准差,脑卒中和缺血性卒中的风险分别增加 6%和 9%,出血性卒中风险没有增加[17]。除此之外,Elshazly 等分析了 5754 例冠心病患者,通过冠脉内超声检查结果表明 RC 可以促进动脉粥样硬化斑块体积的增大且呈正相关且与常规脂质参数、C 反应蛋白或其他临床危险因素无关[18]。并且已有研究证明残余胆固醇存在累积暴露现象,一项研究对 6213 参与者进行随访发现,RC 较高的累积水平、较大的变异性均可升高动脉粥样硬化的风险,并且与 LDL、TG 和其他传统心血管危险因素无关[19]。The PREDIMED study 研究发现,甘油三酯水平和残余胆固醇,与心血管不良事件有关,并且与 LDL-C 和 HDL-C、生活方式特征和其他心血管危险因素无关[20]。一项回顾性多中心队列研究对 4680 位参与者进行了 9 年 4 次随访发现,在已有心血管病的老年患者中,长期累积残余胆固醇暴露与主要不良心血管事件发生风险独立相关[21]。

5. 残余胆固醇升高的治疗与管理

5.1. 生活干预

对于心血管疾病高危或心血管疾病的患者,可以通过改变既往生活方式降低 RC 水平。可以从以下三个方面进行调节。饮食方面,可以减少饱和脂肪和反式脂肪的摄入、控制糖和精制碳水化合物的摄入、多增加蔬菜、水果和全谷物等富含膳食纤维的食物。运动方面,可以定期进行有氧运动,有助于改善脂质代谢。体重方面,减重可以明显降低甘油三酯和残余胆固醇水平。一项随机化试验显示,参与者在接受健康的地中海饮食 3 个月和 6 个月后,可以直接影响残余胆固醇的水平。这主要是通过减少肝脏分泌、

增加肝脏对 VLDL 颗粒的清除作用来实现的[22]。

5.2. 药物干预

目前指南仍以降低 LDL-C 水平作为 CVD 患者的主要治疗目标,但有许多的研究表明,除了降低 LDL-C 外,在 LDL-C 水平达到推荐水平后,有必要控制 CVD 患者的其他血脂成分,以使得 CVD 患者得到更多的获益。目前主要通过降低甘油三酯来降低 RC,他汀类、贝特类、烟酸类、和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等均可降低 RC 的水平[20]。

他汀类药物可有效降低 RC,且 RC 每下降 1 个标准差,不良心血管事件的风险下降 7% [23]。一项研究发现,他汀类药物均明显降低 RC 的水平,但仅能轻度降低 TG [24],与 LDL-C 相比,普伐他汀降低 RC 的效果更为明显[25]。美国的 PREVAILUS 研究表明,各类他汀类药物均可使 ASCVD 患者的 RC 降低,其中以匹伐他汀的效果最为显著[26]。

另有研究表明,贝特类药物、烟酸类药物、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂均可降低 RC [27]-[29]。

除了常规的降脂药物治疗外,目前也在开发新型靶向降脂药物,例如血管生成素蛋白 4 抗体、APOC3 抑制剂和 APOB 反义疗法等[30]。Olezarsen3 期临床试验显示,与安慰剂相比,6 个月时 olezarsen (80 mg 每月一次)组甘油三酯显著降低;12 个月时甘油三酯降低持续改善。另有研究显示 Volanesorsen 可使家族性高乳糜微粒血症患者的 TG 水平降低(94%),并观察到胰腺炎发作明显减少[31],还可有效降低肝脏脂肪分数[32]。然而,上述这些降低 RC 水平的新疗法,无论是作为他汀类药物治疗的补充,还是在他汀不耐受患者身上单独使用,在应用于临床前其安全性和有效性都要得到充分证实[33]。

6. 小结

综上所述,随着研究的不断深入,多项研究证明了 RC 是心血管疾病的独立危险因素,提示了在心血管疾病预防和治疗中需要更加重视残余胆固醇的评估和管理。残余胆固醇可以通过增加动脉壁的渗透性、激发炎症反应、加速氧化应激和促进凝血等方式,导致血管内皮损伤、促进斑块的形成和发展,最终导致心血管事件。

RC 作为反映动脉粥样硬化的新指标,可以通过生活干预和药物干预等方式来进行干预。在 LDL-C 已控制在合适水平的情况下,RC 是 CVD 高风险人群的优先治疗目标。目前常用的降脂药物除他汀外,贝特类、烟酸类、和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂等均可降低 RC 的水平,另外还有些新型的靶向降脂药物。但这些靶向药物的有效性和安全性需要得到有效验证。但目前有关 RC 并没有统一的定义,并且检测标准也存在争议,因此未来需要进一步了解 RC 致心血管疾病的具体机制和治疗方案,为心血管疾病的高危人群提供更安全有效的预防与治疗方法。并且未来需要进一步研究 RC 与动脉粥样硬化之间的关系,可以开展大规模的前瞻性队列研究来明确 RC 与 CVD 的风险因果关系,有助于推动心血管人群的个性化分层,进而改善风险评估和临床管理策略。

参考文献

- [1] Nordestgaard, B.G. and Varbo, A. (2014) Triglycerides and Cardiovascular Disease. *The Lancet*, **384**, 626-635. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61177-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61177-6)
- [2] Nordestgaard, B.G. (2016) Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research*, **118**, 547-563. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306249>
- [3] Duran, E.K. and Pradhan, A.D. (2020) Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnants and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, **67**, 183-196. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa296>
- [4] Ginsberg, H.N., Packard, C.J., Chapman, M.J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C.A., Aversa, M., 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>
- [5] Chait, A., Ginsberg, H.N., Vaisar, T., Heinecke, J.W., Goldberg, I.J. and Bornfeldt, K.E. (2020) Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes*, **69**, 508-516. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0007>
 - [6] Miller, Y.I., Choi, S., Fang, L. and Tsimikas, S. (2010) Lipoprotein Modification and Macrophage Uptake: Role of Pathologic Cholesterol Transport in Atherogenesis. In: Harris, J., Ed., *Cholesterol Binding and Cholesterol Transport Proteins: Subcellular Biochemistry*, Springer, 229-251. https://doi.org/10.1007/978-90-481-8622-8_8
 - [7] Olufadi, R. and Byrne, C.D. (2006) Effects of VLDL and Remnant Particles on Platelets. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, **35**, 281-291. <https://doi.org/10.1159/000093221>
 - [8] Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2021) Directly Measured Vs. Calculated Remnant Cholesterol Identifies Additional Overlooked Individuals in the General Population at Higher Risk of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, **42**, 4833-4843. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab293>
 - [9] Cao, Y., Zhang, H., Jin, J., Liu, H., Zhang, Y., Gao, Y., 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>
 - [10] Martin, S.S., Blaha, M.J., Elshazly, M.B., Brinton, E.A., Toth, P.P., McEvoy, J.W., et al. (2013) Friedewald-Estimated versus Directly Measured Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Treatment Implications. *Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 732-739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.079>
 - [11] Martin, S.S., Blaha, M.J., Elshazly, M.B., Toth, P.P., Kwiterovich, P.O., Blumenthal, R.S., et al. (2013) Comparison of a Novel Method vs the Friedewald Equation for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels from the Standard Lipid Profile. *JAMA*, **310**, 2061-2068. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
 - [12] Jepsen, A.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>
 - [13] Masuda, D. and Yamashita, S. (2017) Postprandial Hyperlipidemia and Remnant Lipoproteins. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **24**, 95-109. <https://doi.org/10.5551/jat.rv16003>
 - [14] Lupton, J.R., Faridi, K.F., Martin, S.S., Sharma, S., Kulkarni, K., Jones, S.R., et al. (2016) Deficient Serum 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with an Atherogenic Lipid Profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) Study. *Journal of Clinical Lipidology*, **10**, 72-81.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.006>
 - [15] Jepsen, A.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>
 - [16] Navarese, E.P., Vine, D., Proctor, S., Grzelakowska, K., Berti, S., Kubica, J., 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>
 - [17] Han, M.H., et al. (2024) Discordant High Remnant Cholesterol with LDL-C Increases the Risk of Stroke: A Chinese Prospective Cohort Study. *Stroke*, **55**, 2066-2074.
 - [18] Elshazly, M.B., Mani, P., Nissen, S., Brennan, D.M., Clark, D., Martin, S., et al. (2019) Remnant Cholesterol, Coronary Atheroma Progression and Clinical Events in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, **27**, 1091-1100. <https://doi.org/10.1177/2047487319887578>
 - [19] Hinton, J., Mariathas, M.N., Gabara, L., Allan, R., Nicholas, Z., Kwok, C.S., et al. (2023) Association between Troponin Level and Medium-Term Mortality in 20 000 Hospital Patients. *Heart*, **109**, 1772-1777. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-322463>
 - [20] Castañer, O., Pintó, X., Subirana, I., Amor, A.J., Ros, E., Hernáez, Á., 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>
 - [21] Xiao, Z.W., et al. (2023) Cumulative Remnant Cholesterol Predicts Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, **30**, 1924-1934.
 - [22] Chapman, M.J., Ginsberg, H.N., Amarenco, P., Andreotti, F., Borén, J., Catapano, A.L., et al. (2011) Triglyceride-Rich Lipoproteins and High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: Evidence and Guidance for Management. *European Heart Journal*, **32**, 1345-1361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr112>
 - [23] Wang, X., Wu, X., Lu, Y., Sun, Y., Zhu, H., Liang, J., et al. (2017) Potential Involvement of Mir-30e-3p in Myocardial

- Injury Induced by Coronary Microembolization via Autophagy Activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **44**, 1995-2004. <https://doi.org/10.1159/000485905>
- [24] Würtz, P., Wang, Q., Soininen, P., Kangas, A.J., Fatemifar, G., Tynkkynen, T., *et al.* (2016) Metabolomic Profiling of Statin Use and Genetic Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 1200-1210. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.060>
- [25] Kofink, D., Eppinga, R.N., van Gilst, W.H., Bakker, S.J.L., Dullaart, R.P.F., van der Harst, P., *et al.* (2017) Statin Effects on Metabolic Profiles: Data from the PREVEND IT (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Intervention Trial). *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **10**, e001759. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001759>
- [26] Miller, P.E., Martin, S.S., Joshi, P.H., Jones, S.R., Massaro, J.M., D'Agostino, R.B., *et al.* (2016) Pitavastatin 4 Mg Provides Significantly Greater Reduction in Remnant Lipoprotein Cholesterol Compared with Pravastatin 40 Mg: Results from the Short-Term Phase IV PREVAIL US Trial in Patients with Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia. *Clinical Therapeutics*, **38**, 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.02.001>
- [27] 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>
- [28] Bhatt, D.L., Steg, P.G., Miller, M., Brinton, E.A., Jacobson, T.A., Ketchum, S.B., *et al.* (2019) Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*, **380**, 11-22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812792>
- [29] Wang, J., Feng, Q., Liang, D. and Shi, J. (2021) miRNA-26a Inhibits Myocardial Infarction-Induced Apoptosis by Targeting PTEN via JAK/STAT Pathways. *Cells & Development*, **165**, Article ID: 203661. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2021.203661>
- [30] 曹岩, 颜培实. 残余胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(10): 920-923.
- [31] Paik, J. and Duggan, S. (2019) Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*, **79**, 1349-1354. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01168-z>
- [32] Prohaska, T.A., Alexander, V.J., Karwatowska-Prokopczuk, E., Tami, J., Xia, S., Witztum, J.L., *et al.* (2023) APOC3 Inhibition with Volanesorsen Reduces Hepatic Steatosis in Patients with Severe Hypertriglyceridemia. *Journal of Clinical Lipidology*, **17**, 406-411. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.04.007>
- [33] 王新鑫, 董彬. 残余胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病风险的研究[J]. 心脑血管病防治, 2024, 24(3): 36-39.