

残余胆固醇与瓣膜钙化对女性冠心病的相关性

岳鑫鑫^{1*}, 赵天资¹, 张华龙^{2#}

¹承德医学院研究生院, 河北 承德

²邢台市人民医院心脏内六科, 河北 邢台

收稿日期: 2025年11月16日; 录用日期: 2025年12月9日; 发布日期: 2025年12月17日

摘要

冠心病(coronary artery disease, CAD)是一种严重威胁人类健康的心血管疾病, 女性CAD在发病机制、临床表现、诊断及预后等方面与男性存在差异。残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)作为脂质代谢的重要指标, 以及心脏瓣膜钙化作为心血管系统的一种病理改变, 均与CAD的发生发展密切相关。本文旨在探讨RC与瓣膜钙化对女性CAD在诊断、评估疾病严重程度及预测预后方面的价值, 为临床实践中女性CAD的精准防治提供理论依据。

关键词

残余胆固醇, 心脏瓣膜钙化, 女性冠心病, 诊断, 预后

Correlation between Remnant Cholesterol and Valve Calcification with Female Coronary Artery Disease

Xinxin Yue^{1*}, Tianzi Zhao¹, Hualong Zhang^{2#}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Sixth Department of Cardiology, Xingtai People's Hospital, Xingtai Hebei

Received: November 16, 2025; accepted: December 9, 2025; published: December 17, 2025

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is a cardiovascular disease that seriously threatens human health.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 岳鑫鑫, 赵天资, 张华龙. 残余胆固醇与瓣膜钙化对女性冠心病的相关性[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2250-2254. DOI: 10.12677/acm.2025.15123650

Female CAD differs from male CAD in terms of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and prognosis. Remnant cholesterol (RC), as an important indicator of lipid metabolism, and cardiac valve calcification, as a pathological change in the cardiovascular system, are both closely related to the occurrence and development of CAD. This article aims to explore the value of RC and valve calcification in the diagnosis, assessment of disease severity, and prediction of prognosis of female CAD, so as to provide a theoretical basis for the precise prevention and treatment of female CAD in clinical practice.

Keywords

Remnant Cholesterol, Cardiac Valve Calcification, Female Coronary Artery Disease, Diagnosis, Prognosis

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. 背景

冠心病是指冠状动脉的粥样硬化改变引起血管腔狭窄、阻塞，心肌缺血缺氧甚至坏死而导致的心脏病，也称缺血性心脏病[1]。典型表现可见胸部疼痛、胸闷乏力、呼吸困难等，伴有恶心呕吐、出汗等症状，严重者可发生心力衰竭、休克。1979年世界卫生组织将其分为五型，即隐匿性冠心病、心绞痛、心肌梗死、缺血性心力衰竭和猝死，根据发病特点和治疗原则可分为急性冠脉综合征和慢性冠脉疾病[1]。

流行病学显示在世界经济快速发展的过程中，人口老龄化正在加速，心血管病的发病率持续增高，且仍是多国常见的死亡原因，给全球造成了严重的健康负担[2]。全球缺血性心脏病负担报告指出，2019年全球大概有1.97亿人患冠心病，有914万人因冠心病死亡，而中国是冠心病死亡人口数量最多的国家[3]。中国心血管健康与疾病报告显示，2002~2019年，我国城市和农村的冠心病死亡率均呈不断上升趋势，2016年起，农村地区冠心病死亡率明显超过城市，2019年农村增长3.7倍，城市增长2倍[4]。城市和农村地区男性死亡率均高于女性，发病率呈现年轻化趋势[5]。

随着人口老龄化的加重，女性冠心病(coronary heart disease, CHD)发病率、死亡率越来越高[4]，严重威胁着女性的身体健康。心血管系统的性别差异是性染色体基因表达差异的结果，从而导致性别独特的基因表达和功能。这些差异导致心血管疾病的患病率和表现不同，包括与自主调节、高血压、糖尿病、血管和心脏重塑相关的疾病。人类独有的性别差异，是由社会文化习俗(行为、环境、生活方式、营养)引起的。然而在以往的研究中，女性CHD的研究存在研究不足、认识不足、诊断不足和治疗不足等问题[6]，而且较少有研究关注到女性的特殊生理以及妊娠等相关因素。在冠心病的临床诊疗指南中，也较少纳入针对性别差异的相关内容[7]。寻找相关生物标志物对女性冠心病的早期诊断、预防和干预具有重要意义。本研究旨在研究残余胆固醇及主动脉瓣钙化对女性冠心病人的诊断、严重程度的相关性以及对预后的预测价值。

在既往的研究中，各种人群均能发现心脏瓣膜钙化(CVC)是心脑血管事件的独立危险因素，如心肌梗死或缺血性卒中等。对本研究人群进行生存分析发现，心脏瓣膜钙化组发生不良心血管事件的比例更高，全因死亡率也更高。CVC组3年无MACCE生存率为66.9%，而无CVC组达到86.6%。多因素Cox回归分析提示CVC是MACCE的独立危险因素，但不是全因死亡的独立危险因素[8]。Saran等[9]的研究也表明，CVC没有增加死亡率，但会使预后恶化。

回顾性分析2004~2014年在心内科进行冠状动脉造影且血压处于血压正常高值的患者421例。该研

究发现糖尿病、残余胆固醇水平及高盐饮食是导致血压正常高值人群发生 MACCE 的独立危险因素,残余胆固醇水平 $>0.52\text{ mmol/L}$ 可预测血压正常高值人群 MACCE 的发生[10]。

因此,本文旨在对残余胆固醇与瓣膜钙化在女性冠心病中的研究进展进行综述,以期为临床实践提供有益的参考。

2. 残余胆固醇与冠心病的相关性研究

一项研究表明,非空腹 RCLDL-C 与 IHD 和 MI 风险呈正相关。与 LDL-C 不同,非空腹 RC 水平与全因死亡率呈线性关系,而 LDL-C 水平与死亡率呈 U 型相关。这表明非空腹 RC 可能比 LDL-C 更能预测全因死亡率[9]。来自观察性研究、遗传分析和临床的有力证据试验强调了 RC 作为独立风险因素的关键作用广泛的血管疾病,包括心血管、脑血管和外周血管疾病。尽管降脂疗法取得了进展,残留心血管风险的持续存在凸显了干预措施的必要性专门针对 RC。未来的研究应侧重于揭示 RC 驱动动脉粥样硬化的机制,发展精确和 RC 测量的经济方法,并制定靶向疗法安全有效地降低 RC 水平。应对这些挑战可以显著改善 ASCVD 的管理和预防[11]。在 70~100 岁人群中,较高的残余胆固醇与女性动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发病率较高相关。但在 70~100 岁年龄段,升高的残余胆固醇对女性动脉粥样硬化性心血管疾病的绝对风险有显著影响[12]。我们观察到 RC 水平与冠心病的患病率以及它们在美国绝经后女性发生率之间呈显著正相关。RC 最高四分位的参与者,冠心病风险高出 76% [13]。

3. 瓣膜钙化与冠心病的相关性研究

研究表明,对于女性患者,老年退行性心脏瓣膜病(SDHVD,核心表现为瓣膜钙化)是冠心病的独立预测因子($P<0.05$),且钙化部位越多,冠状动脉造影阳性率越高($P<0.001$)。在调整年龄、高血压、糖尿病、高脂血症等传统危险因素后,女性患者中瓣膜钙化与冠心病的关联仍显著($P<0.05$),而男性患者中该预测价值消失($P>0.05$),提示瓣膜钙化对女性冠心病风险的预测特异性更高[14]。

前瞻性研究纳入 2415 例老年患者(752 例男性,平均年龄 80 岁;1663 例女性,平均年龄 82 岁,以绝经后女性为主),评估二尖瓣环钙化(MAC)、主动脉瓣钙化(AVC)与冠心病的关联。存在 MAC 的女性冠心病风险是无 MAC 女性的 1.46 倍(51%/35%),存在 AVC 的女性风险是无 AVC 女性的 1.46 倍(54%/37%),且该关联在调整年龄、基础疾病后仍稳定[15]。瓣膜钙化导致女性冠心病发病风险增加的机制可能与瓣膜功能障碍引起的血流动力学改变、炎症反应以及血栓形成等因素有关。瓣膜钙化可导致瓣膜狭窄或反流,使心脏的血流动力学发生异常,增加心脏负担,进而促进冠状动脉粥样硬化的发生发展。瓣膜钙化还可引发炎症反应,激活炎症细胞,释放炎症因子,损伤血管内皮细胞,促进脂质沉积和血栓形成,进一步增加冠心病的发病风险。

4. 残余胆固醇与瓣膜钙化的交互作用

氧化低密度脂蛋白(oxLDL)可诱导瓣膜间质细胞(VICs)中 FOXS1 高表达,而 FOXS1 通过直接抑制 BSCL2 基因转录,下调 PPAR γ /LXR α 信号通路,导致胆固醇转运蛋白 ABCA1/ABCG1 表达降低[16]——这一机制与 RC 的病理效应高度契合:RC 在瓣膜局部沉积后,可通过类似 oxLDL 的作用激活 FOXS1 信号轴,抑制 VICs 内胆固醇外排,导致细胞内胆固醇积聚;而胆固醇积聚进一步激活 NLRP3 炎症小体,促进 VICs 向成骨样细胞分化,启动钙盐沉积。同时,瓣膜钙化早期的内皮损伤退行性钙化性主动脉瓣膜病:病理特征与发病机制的深度剖析会破坏内皮屏障功能,增强 RC 在瓣膜间质的滞留能力,形成“RC 蓄积 $\rightarrow$ 胆固醇转运障碍 $\rightarrow$ 钙化启动”的交互循环。

VC 导致的瓣膜结构异常(如瓣叶增厚、变形)可通过扰乱局部血流动力学,为 RC 沉积创造条件,形

成局部交互循环。高血压产生的机械应激(摘要 2)会损伤瓣膜内皮细胞, 导致瓣膜纤维层出现高振荡流, 这种异常流场可上调内皮细胞黏附分子(VCAM-1、ICAM-1)表达, 增强 RC 与脂蛋白(a) [Lp(a)]的结合能力——而 RC-Lp(a)复合物在瓣膜表面的锚定, 不仅延长 RC 局部滞留时间, 还能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路(摘要 2), 促进 VICs 成骨分化, 加剧 VC 进展; 反过来, VC 导致的瓣口狭窄会进一步恶化局部血流动力学, 形成“瓣膜钙化→血流紊乱→RC 沉积增加→钙化强化”的恶性循环。钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)与动脉粥样硬化共享“脂蛋白沉积-炎症-钙化”病理通路, 而 RC 作为脂蛋白代谢异常的关键指标, 其与 VC 的局部交互正是这一共享通路的核心环节[17]。

5. RC 与瓣膜钙化联合检测的风险分层模型及研究方向

残余胆固醇(RC)与瓣膜钙化(VC)的联合检测可为女性冠心病患者提供更精准的风险分层, 其模型构建与未来研究方向如下:

5.1. 联合风险分层模型构建

核心指标标准化: VC 采用 CT 钙化积分(女性轻度 <360 AU、中度 360~800 AU、重度 ≥ 800 AU)或超声分级, RC 通过超速离心法检测, 按<0.52 mmol/L (低)、0.52~0.7 mmol/L (中)、 ≥ 0.7 mmol/L (高)分层(高危人群下调至 0.62 mmol/L)。多维度分层逻辑: 采用“VC 分级 $\times$ RC 分级”交叉分层, 结合年龄、糖尿病、高血压等临床因素量化风险得分, 区分低、中、高、极高四级风险, 纳入动态随访数据(指标进展、干预响应)优化分层时效性。临床转化路径: 经内部 10 折交叉验证(目标 AUC ≥ 0.75)与外部多中心验证后, 开发线上计算器或嵌入电子病历系统, 实现快速风险评估与干预建议推送。

5.2. 未来研究方向

模型优化: 基于机器学习整合 VC 影像组学特征、RC 动态趋势及多组学数据, 通过 SHAP 算法提升模型可解释性, 目标 AUC ≥ 0.85 。机制验证: 聚焦“高 RC+ 重度 VC”人群, 通过细胞敲除(RUNX2 基因)与动物模型, 验证两者交互的分子介导路径。临床干预: 开展 RCT 试验, 按风险等级制定个体化干预方案(生活方式 + 药物), 验证分层治疗对 MACE 发生率的改善效果。技术转化: 开发超声自动量化 VC 与床旁快速检测 RC 技术, 构建临床决策支持系统, 推动基层普及应用。亚组适配: 针对绝经前女性、合并慢性肾病患者优化分层标准, 形成通用+亚组适配的精准模型。

6. 研究总结

综上所述, 残余胆固醇与瓣膜钙化均与女性冠心病的发病风险密切相关。残余胆固醇通过促进动脉粥样硬化、引发炎症反应等机制, 增加女性冠心病的发病风险, 且其对女性的影响可能更为显著。瓣膜钙化则通过血流动力学改变、炎症反应、氧化应激等途径, 促进女性冠心病的发生发展。

两者之间还存在交互作用, 共同影响女性冠心病的发生发展。炎症反应和氧化应激在残余胆固醇与瓣膜钙化的交互作用中起着关键作用, 雌激素水平的变化在其中起到重要的调节作用。联合检测残余胆固醇和瓣膜钙化对女性冠心病的诊断、治疗和预后评估具有重要价值, 可提高诊断准确性, 指导精准治疗, 更准确地预测心血管事件发生风险。联合检测残余胆固醇和瓣膜钙化可能对女性冠心病的诊断、治疗和预后评估具有更重要的价值。建议对绝经后、合并代谢综合征等女性高危群体常规筛查 RC 和瓣膜钙化, 为冠心病风险分层与精准干预提供依据。

参考文献

- [1] 李雷, 孙怡咪, 刘刚. 冠脉 CTA 定量参数与冠心病患者疾病进展和预后的关系[J]. 海南医学, 2022, 33(20): 2672-

- 2675.
- [2] 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.
 - [3] Safiri, S., Karamzad, N., Singh, K., Carson-Chahhoud, K., Adams, C., Nejadghaderi, S.A., *et al.* (2021) Burden of Ischemic Heart Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *European Journal of Preventive Cardiology*, **29**, 420-431. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab213>
 - [4] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告 2024》要点解读[J]. 心肺血管病杂志, 2025, 44(9): 899-917.
 - [5] Wang, X., Gao, M., Zhou, S., Wang, J., Liu, F., Tian, F., *et al.* (2017) Trend in Young Coronary Artery Disease in China from 2010 to 2014: A Retrospective Study of Young Patients ≤ 45 . *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0458-1>
 - [6] Burgess, S.N. (2022) Understudied, Under-Recognized, Underdiagnosed, and Undertreated: Sex-Based Disparities in Cardiovascular Medicine. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **15**, e011714. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.121.011714>
 - [7] Wenger, N.K., Lloyd-Jones, D.M., Elkind, M.S.V., Fonarow, G.C., Warner, J.J., Alger, H.M., *et al.* (2022) Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, **145**, e1059-e1071. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001071>
 - [8] 查志敏, 刘欢, 王向明, 李秋爽, 郭妍. 心脏瓣膜钙化对老年冠心病病人预后的影响[J]. 实用老年医学, 2024, 38(3): 245-250.
 - [9] Saran, N., Greason, K.L., Schaff, H.V., Cicek, S.M., Daly, R.C., Maltais, S., *et al.* (2019) Does Mitral Valve Calcium in Patients Undergoing Mitral Valve Replacement Portend Worse Survival? *The Annals of Thoracic Surgery*, **107**, 444-452. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.07.098>
 - [10] 陈焱, 徐清, 周庆志, 等. 残余胆固醇对血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的临床预后价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 878-883.
 - [11] Li, X., Li, Z. and Wu, N. (2025) Remnant Cholesterol and Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **26**, Article No. 25985. <https://doi.org/10.31083/rvm25985>
 - [12] Riis, J., Nordestgaard, B.G. and Afzal, S. (2025) High Remnant Cholesterol and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Healthy Women and Men Aged 70-100. *European Journal of Preventive Cardiology*, **32**, 1169-1177. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf092>
 - [13] Zhang, Y., Song, K., Bi, S., Li, M. and Yao, Z. (2024) Higher Remnant Cholesterol Increases the Risk of Coronary Heart Disease and Diabetes in Postmenopausal Women. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1475933. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1475933>
 - [14] 文玉鑫. 老年退行性心脏瓣膜病临床分析[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
 - [15] Aronow, W.S., Ahn, C. and Kronzon, I. (1999) Association of Mitral Annular Calcium and of Aortic Cuspal Calcium with Coronary Artery Disease in Older Patients. *The American Journal of Cardiology*, **84**, 1084-1085. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00504-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00504-4)
 - [16] Jiang, C., Yao, D., Shen, Q., Tian, R., Fan, L., Zheng, Q., *et al.* (2025) Oxidized LDL-Induced FOXS1 Mediates Cholesterol Transport Dysfunction and Inflammasome Activation to Drive Aortic Valve Calcification. *Cardiovascular Research*, **121**, 1941-1955. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf159>
 - [17] Lerman, D.A., Prasad, S. and Alotti, N. (2015) Calcific Aortic Valve Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *European Cardiology Review*, **10**, 108-112. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.10.2.108>