

临床研究

论 著

残余胆固醇炎症指数对心血管疾病的预测价值：基于开滦队列的前瞻性研究

曹柳柳^{1,2}, 李曼³, 武朝辉⁴, 张宇欣¹, 张丽¹, 辛蕊¹, 李鹏¹, 王冲¹, 赵茂林¹, 杨永娜¹, 王越¹, 张晓玲¹, 吴寿岭⁵, 孙丽霞^{1*}

¹华北理工大学附属医院急诊科, 河北唐山 063000; ²华北理工大学研究生院, 河北唐山 063210; ³暨南大学第一附属医院重症医学科, 广东广州 510630; ⁴山西医科大学研究生院, 山西太原 030000; ⁵开滦总医院心血管内科, 河北唐山 063001

[临床试验注册号] ChiCTR-TNC-11001489

[中图分类号] R54

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2230.2026.0213

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 曹柳柳, 李曼, 武朝辉, 等. 残余胆固醇炎症指数对心血管疾病的预测价值: 基于开滦队列的前瞻性研究[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 684-693.

[收稿日期] 2025-10-28

[录用日期] 2025-11-25

[上线日期] 2026-02-13

[摘要] **目的** 基于开滦大型前瞻性队列研究, 探讨残余胆固醇(RC)炎症指数(RCII)与心血管疾病(CVD)发生风险的关系, 并评估其对CVD的预测价值。**方法** 本研究为前瞻性队列研究。纳入参加2006年度体检的开滦研究人群($n=101\,510$)作为研究对象, 以RCII四分位数进行分组: Q₁组($RCII<0.925$, $n=21\,287$)、Q₂组($0.925\leq RCII<2.923$, $n=21\,280$)、Q₃组($2.923\leq RCII<9.293$, $n=21\,293$)、Q₄组($RCII\geq 9.293$, $n=21\,286$)。每2年进行一次随访, 以发生CVD(包括卒中、缺血性心脏病)、死亡或随访结束(2022年12月31日)为随访终点。使用Cox比例风险回归模型分析RCII与CVD发生风险的相关性。使用C指数、净重新分类改善指数(NRI)和综合判别改善指数(IDI)比较RC、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、RCII三者对CVD的预测价值。采用Z分数对RC、hs-CRP、RCII进行标准化处理, 分析其与CVD发生风险的关系。**结果** 85 146名观察对象在平均随访(14.21 ± 3.77)年后, 共10 105例发生CVD。校正混杂因素后, 与Q₁组相比, Q₂~Q₄组发生CVD的HR(95%CI)分别为1.120(1.053~1.191)、1.206(1.136~1.282)、1.347(1.268~1.430), $P_{趋势}<0.01$, RCII每增加一个标准差, CVD的发生风险增加7.2%, HR(95%CI)为1.072(1.055~1.090)。ROC曲线分析显示, RCII的曲线下面积(AUC)值最高(0.568), 高于hs-CRP(0.560)或RC(0.544)($P<0.01$)。RCII的C指数、NRI、IDI值高于RC和hs-CRP。**结论** CVD的发生风险随RCII的增高而增高, 且RCII对CVD的预测价值优于RC或hs-CRP。

[关键词] 残余胆固醇炎症指数; 心血管疾病; 残余胆固醇; 高敏C反应蛋白

Predictive value of remnant cholesterol inflammatory index for cardiovascular diseases: a prospective study based on the Kailuan cohort

Cao Liu-Liu^{1,2}, Li Man³, Wu Zhao-Hui⁴, Zhang Yu-Xin¹, Zhang Li¹, Xin Rui¹, Li Peng¹, Wang Chong¹, Zhao Mao-Lin¹, Yang Yong-Na¹, Wang Yue¹, Zhang Xiao-Ling¹, Wu Shou-Ling⁵, Sun Li-Xia^{1*}

¹Department of Emergency, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

²Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China

³Department of Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510630, China

⁴Graduate School, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

⁵Department of Cardiology, Kailuan Hospital, Tangshan, Hebei 063001, China

*Corresponding author, E-mail: 13323151999@189.cn

[基金项目] 河北省重点研发计划项目(19277791D)

[作者简介] 曹柳柳, 硕士研究生, 主要从事心血管疾病方面的研究

[通信作者] 孙丽霞, E-mail: 13323151999@189.cn

This work was supported by the Hebei Province Key Research and Development Program Project (19277791D)

[Abstract] Objective Based on the large prospective Kailuan cohort study to explore the association between remnant cholesterol (RC) inflammatory index (RCII) and the risk of cardiovascular disease (CVD), as well as its predictive value for CVD. **Methods** This study was a prospective cohort study. Participants from the Kailuan study population who participated in the 2006 physical examination were included as study subjects ($n=101\,510$). Participants were grouped according to quartiles of RCII: Q_1 group ($RCII<0.925$, $n=21\,287$), Q_2 group ($0.925\leq RCII<2.923$, $n=21\,280$), Q_3 group ($2.923\leq RCII<9.293$, $n=21\,293$), Q_4 group ($RCII\geq 9.293$, $n=21\,286$). They were followed up every 2 years. The endpoint of the follow-up was the occurrence of CVD (including stroke and ischemic heart disease), death, or the end of observation (December 31, 2022). A Cox proportional hazards regression model was used to analyze the association between RCII and the risk of incident CVD. The predictive values of RC, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and RCII for CVD were compared using C-index, net reclassification improvement (NRI), and integrated discrimination improvement (IDI). RC, hs-CRP, and RCII were standardized using Z-scores and their association with CVD risk was analyzed. **Results** After an average follow-up of (14.21 ± 3.77) years, among 85 146 study subjects, a total of 10 105 study subjects developed incident CVD. After adjusting for confounding factors and grouping by RCII quartiles, compared with Q_1 group, the HR (95%CI) of incident CVD in Q_2 - Q_4 groups were 1.120 (1.053-1.191), 1.206 (1.136-1.282), and 1.347 (1.268-1.430), respectively, with P for trend <0.01 . For each one standard deviation increase in RCII, the risk of incident CVD increased by 7.2%, and the HR (95%CI) was 1.072 (1.055-1.090). ROC curve analysis showed that RCII had the highest area under the curve (AUC) value (0.568), higher than hs-CRP (0.560) or RC (0.544), with $P<0.01$. The C-index, NRI, and IDI values of RCII were higher than those of RC and hs-CRP. **Conclusion** The predictive value of RCII for CVD is superior to that of RC or hs-CRP, and as RCII increases, the risk of incident CVD also increases.

[Key words] remnant cholesterol inflammation index; cardiovascular diseases; remnant cholesterol; high sensitivity C-reactive protein

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是全球普遍存在的疾病,是死亡的主要原因^[1-4]。2021年,全球缺血性心脏病年龄标准化死亡率为109/10万人年,卒中年龄标准化死亡率为87/10万人年^[5],尽管死亡率呈下降趋势,但由于人口增长和老龄化加剧,CVD的绝对死亡人数仍在不断增加。在中国,CVD死亡人数从2005年的309万增加到2020年的458万^[6]。2021年,中国CVD死亡分别占农村和城市地区死亡原因的48.98%和47.35%^[7]。此外,CVD的发病率也较高,全球疾病负担(global burden of disease, GBD)数据显示,2021年,全球CVD的年龄标准化发病率为787/10万,与1990年的879/10万比较下降了10.4%,但中国的CVD年龄标准化发病率却由1990年的784/10万人年增加到2021年的812/10万人年^[8]。因此,确定广泛的生物标志物来完善CVD风险评估,早期识别高危个体以降低CVD的发病率和病死率具有重要的临床意义。

残余胆固醇炎症指数(remnant cholesterol inflammatory index, RCII)是一种整合了残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)和高敏C反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)的新指数^[9-10],能够全面评估CVD的发生风险。一项来自CHARLS数据库的研究表明,与单独使用RC或hs-CRP相比,RCII每增加1个标准差带来的卒中风险增加幅度(10.6%)更高,在基本模型基础上分别加入RC、hs-CRP和RCII后,加入RCII的模型C指数达67%,预测价

值最高^[9]。Wang等^[10]基于NHANES数据库发现较高的RC使心血管死亡风险增加32%,而经自然对数转换的RCII($\ln RCII$)则较高,可使心血管死亡风险增加91%。然而,RCII与CVD的关联证据尚不充分,因此,本研究基于开滦队列研究探讨RCII与CVD发生风险的关联,并评估其对CVD的预测价值,旨在为CVD的预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所有研究对象均来自开滦研究队列(临床试验注册号:ChiCTR-TNC-11001489)数据库。开滦研究是一项在唐山市开滦社区进行的前瞻性队列研究,自2006—2007年进行第1次健康体检后每2年检查一次。纳入标准:参加2006—2007年的开滦健康体检者和问卷调查者。排除标准:(1)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)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、hs-CRP数据缺失;(2)既往存在CVD、心力衰竭、癌症病史。最终纳入85 146名研究对象,其中男67 305名(占79.0%),女17 841名(占21.0%),年龄(51.2 ± 12.3)岁。以RCII四分位数进行分组: Q_1 组($RCII<0.925$, $n=21\,287$)、 Q_2 组($0.925\leq RCII<2.923$, $n=21\,280$)、 Q_3 组($2.923\leq RCII<9.293$, $n=21\,293$)、 Q_4 组($RCII\geq 9.293$, $n=21\,286$)。研究对象具体的纳入、排除流程见图1。本研究遵照赫尔辛基宣言,并获开

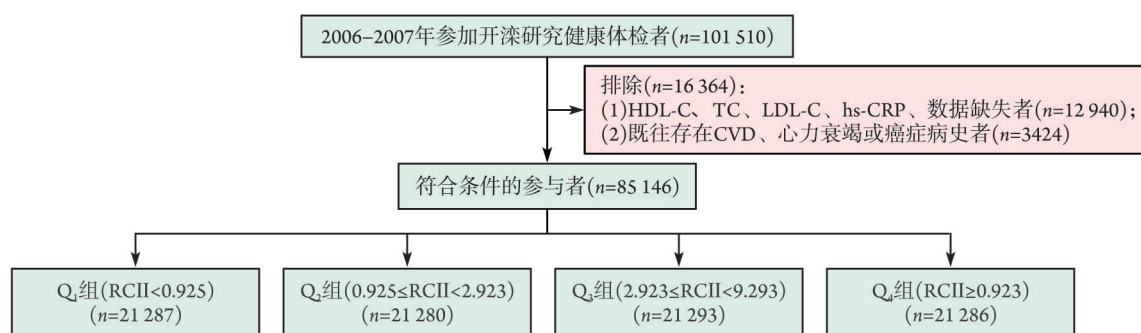


图1 研究对象的纳入、排除流程

Fig.1 Participant inclusion and exclusion flowchart

TC. 总胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; hs-CRP. 高敏C反应蛋白; CVD. 心血管疾病; RCII. 残余胆固醇炎症指数

滦总医院伦理委员会审批([2006]医伦字5号)。

1.2 资料收集

1.2.1 一般资料收集 研究人群的人口学特征、一般资料、实验室检查及研究设计的详细信息参照本课题组既往文献^[11-12]。体检者于体检当日空腹8 h, 由专业人员抽取肘静脉血5 ml于EDTA真空管中, 在室温下经3000 r/min离心10 min后取上层血清进行生化指标检测, hs-CRP、TC、HDL-C和LDL-C采用酶比色法进行测定, 并根据公式 $RC=TC-HDL-C-LDL-C$; $RCII=RC \times hs-CRP$ 计算RCII的值^[9,13]。

1.2.2 相关指标定义 吸烟定义为近1年平均每天至少吸1支烟, 连续吸烟1年以上。饮酒定义为近1年平均每日饮酒(乙醇含量>50%)100 ml, 连续饮酒1年以上。高血压定义为收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 或收缩压 < 140 mmHg和舒张压 < 90 mmHg但有高血压病史或正在服用降压药^[14]; 糖尿病定义为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或空腹血糖 < 7.0 mmol/L但有糖尿病病史或正在服用降糖药^[15]; 高脂血症定义为TC ≥ 6.2 mmol/L或HDL-C < 1.0 mmol/L或LDL-C ≥ 4.1 mmol/L或TG ≥ 2.3 mmol/L或有高脂病史或正在服用降脂药^[16]。体育锻炼定义为每周锻炼 ≥ 3 次, 每次持续时间 > 30 min。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)采用慢性肾脏病学流行病学合作研究(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式计算^[17]。

1.2.3 随访和终点事件 以完成2006—2007年体检的时间为随访起点, 以发生CVD(缺血性心脏病、卒中)、死亡或随访结束(2022年12月31日)为随访终点, 共计85 146名研究对象完成了 (14.21 ± 3.77) 年的随访。CVD的诊断标准参照《国际疾病分类》第10版(ICD-10)编码, 以I00—I99(循环系统疾病)章节中的相关分类为判定依据。每年由经过培训的医务人员查阅开滦总医院与其附属的11家医院及市医保定点医院的疾病诊断记录, 记录终点事件的发生情况,

所有诊断均由专业医师根据住院病历进行确认。

1.3 指标分析 以事件数除以随访总人年(1000/人年)分别计算不同RCII组发生CVD的发病密度, 采用Kaplan-Meier法计算不同分组发生终点事件的累积发病率, 组间比较采用log-rank检验; 采用多因素Cox比例风险回归模型分别分析RC、hs-CRP、RCII不同分组对终点事件的发生风险及95%可信区间(CI)。使用C统计, 净重新分类改善指数(NRI)和综合判别改善指数(IDI)评估这些生物标志物的增量预测值。采用受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)进一步评估RC、hs-CRP、RCII对CVD的预测价值。采用Z分数对RC、hs-CRP、RCII进行标准化处理。Z分数的计算公式为: $Z \text{ 分数} = (X - \mu) / \sigma$ 。其中X为原始数据, μ 为数据的平均值, σ 为数据的标准差。采用3节点(第25、50、75百分位)限制性立方样条(RCS)图进一步研究RCII与CVD及其亚型的剂量-反应关系。为保证结果的稳健性, 进行敏感性分析: (1)排除随访1年内即发生CVD的人群; (2)排除服用降压药或降糖药或降脂药的人群; (3)排除患有高血压或糖尿病或高脂血症的人群; (4)使用Fine-Gray模型进行死亡竞争风险。同时对性别(男、女)、年龄(< 60 岁、 ≥ 60 岁)、高血压(有、无)、糖尿病(有、无)、高脂血症(有、无)进行分层分析。

1.4 统计学处理 采用SAS 9.4(SAS Institute, Cary, North Carolina)和R 4.3.1(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用SNK-q检验(方差齐时)或Dunnett T₃法(方差不齐时); 非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用Kruskal-Wallis检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用DeLong检验比较不同指标AUC的差异。P < 0.05 (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 以RCII四分位分组的一般资料比较 随着RCII水平的升高,研究对象的年龄、TC、hs-CRP、RC水平,体重指数呈升高趋势,高血压、糖尿病、高血脂患者比例及服用降压、降糖、降脂药物者的比例也逐渐增高,而LDL-C水平则呈现相反的趋势($P<0.001$),且不同RCII四分位分组间各指标的差异均有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 不同RCII水平的CVD累积发病率比较 在中位随访时间(15.92年)期间,共10 105例发生CVD事件,发病密度为8.35/千人年(95%CI 8.19~8.52)。其中3761例发生缺血性心脏病,7199例发生卒中。 Q_1-Q_4 组分别发生CVD 1856例(8.7%)、2320例(10.9%)、2706例(12.7%)、3223例(15.1%),发病密度分别为5.92(95%CI 5.65~6.19)/千人年、7.54(95%CI 7.24~7.85)/千人年、9.02(95%CI 8.69~9.37)/千人年、11.20(95%CI 10.79~11.56)/千人年。不同RCII组间CVD、缺血性心脏病及卒中的累积发病率差异均有统计学意义($P_{\log\text{-rank}}<0.01$,图2)。

2.3 RCII与CVD的Cox比例风险回归模型分析 分别以RC、hs-CRP、RCII四分位数为自变量,采用Cox比例风险回归模型分析其与CVD发生风险的关系,结果显示:与 Q_1 组比较, Q_2 、 Q_3 、 Q_4 组较高的RC、hs-CRP、RCII均可增加CVD的发生风险。校正相关协变量后,以RCII为自变量, Q_2-Q_4 组发生CVD的HR值分别为1.120(95%CI 1.053~1.191)、1.206(95%CI 1.136~1.282)和1.347(95%CI 1.268~1.430),随着RCII四分位数的升高,CVD发生风险明显增加($P_{\text{趋势}}<0.05$),其相对应的四分位分组HR值均高于RC和hs-CRP;RCII每增加一个标准差,CVD的发生风险增加7.2%($HR=1.072$,95%CI 1.055~1.090),而RC每增加一个标准差,CVD的发生风险增加5.2%($HR=1.052$,95%CI 1.033~1.072),hs-CRP每增加一个标准差,CVD的发生风险增加5.2%($HR=1.052$,95%CI 1.035~1.069)(表2)。此外,采用Cox比例风险回归模型分析RC、hs-CRP、RCII对缺血性心脏病和卒中的发生风险,结果显示,随着RC、hs-CRP、RCII水平的升高,缺血性心脏病和卒中的发生风险均增加,且RCII对结局事件的预测价值优于RC或hs-CRP(附表1、2)。RCS曲线分析显示,RCII与CVD、缺血性心脏病、卒中呈非线性相关($P_{\text{总体}}<0.05$; $P_{\text{非线性}}<0.05$,图3)。

2.4 RCII的增量预测值 将RC、hs-CRP、RCII分别加入基础模型中,观察对CVD的增量预测值。将RC加入基础模型,C指数由0.7068增加到0.7075;将hs-CRP加入基础模型,C指数增加到0.7082;将

RCII加入基础模型,C指数增加到0.7084。以基础模型为参照,RC的加入可将NRI值提高到0.1170,hs-CRP可将NRI值提高到0.1793,RCII可将NRI值提高到0.1961,且IDI均 >0 ,提示模型为正改善,且相比于单独的RC或hs-CRP,RCII对CVD的发生具有更高的预测价值(表3)。此外,为了更全面地评估RC、hs-CRP和RCII对CVD的预测价值,ROC曲线分析结果显示,RCII的曲线下面积(AUC)为0.57,hs-CRP为0.56,RC为0.54。RCII在3个生物标志物中AUC值最高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示RCII对CVD发生风险的预测价值相较其他单一指标更好(附图1)。此外,采用Z分数对RC、hs-CRP、RCII进行标准化处理,RC-Z分数、hs-CRP-Z分数、RCII-Z分数发生CVD的HR值分别为1.057(95%CI 1.037~1.077)、1.054(95%CI 1.030~1.071)、1.072(95%CI 1.055~1.090),RCII均表现出最高的发病风险。

2.5 敏感性分析 为保证结果的稳健性,分别以RC、hs-CRP、RCII为自变量,CVD为因变量进行敏感性分析。校正相关协变量后,结果均显示RCII对CVD的预测价值优于单独的RC或hs-CRP;此外,使用Fine-Gray模型进行死亡竞争风险分析与主要结果分析类似(附表3)。

2.6 RCII与CVD发生风险的分层分析 分别以年龄(<60 岁、 ≥ 60 岁)、性别(男、女)、高血压(有、无)、糖尿病(有、无)、高脂血症(有、无)进行分层分析,校正相关协变量后,RCII与年龄、高血压均存在明显的交互作用($P_{\text{交互}}<0.05$),且在年龄 <60 岁、男性、非高血压、非糖尿病、非高脂血症中的关联更明显(附表4)。

3 讨 论

本研究基于开滦队列研究发现,RCII对CVD的预测价值优于单独的hs-CRP或RC。随着RCII的增加,CVD的发生风险也随之增加。RCII与CVD的关系受年龄、性别以及是否患高血压、糖尿病、高脂血症的影响。

RC是指富含甘油三酯的脂蛋白胆固醇成分,包括空腹状态下的极低密度脂蛋白胆固醇和中间密度脂蛋白胆固醇及非空腹状态下的乳糜微粒^[18],与LDL-C相比,RC颗粒较大,尽管其进入动脉内膜的速度低于LDL-C,但易被困在动脉内膜中,被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,使内皮细胞功能障碍,加剧血管内皮的损伤^[19-20]。此外,泡沫细胞可释放炎症介质,促进黏附分子的聚集,引发炎症反应及凝血级联反应,进一步促进粥样斑块的形成^[21]。Hs-CRP是一种炎症标志物,鉴于单一指标在心血管风险预测中的局限性,本研究采用RC与hs-CRP的

表1 以RCII四分位分组的研究对象的一般资料比较
Tab.1 Comparison of general characteristics among study subjects grouped by RCII quartiles

项目	总体(n=85 146)	Q ₁ 组(n=21 287)	Q ₂ 组(n=21 280)	Q ₃ 组(n=21 293)	Q ₄ 组(n=21 286)	P
RCII[M(Q ₁ , Q ₃)]						
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	2.9(0.9, 9.3)	0.4(0.2, 0.6)	1.7(1.3, 2.2) ⁽¹⁾	5.0(3.8, 6.7) ⁽¹⁾⁽²⁾	22.8(13.7, 50.3) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
男性[例(%)]	51.2±12.3	48.5±12.1	50.4±12.1 ⁽¹⁾	51.8±12.1 ⁽¹⁾⁽²⁾	54.3±12.0 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
TC[mmol/L, $\bar{x}\pm s$]	67305(79.0)	16895(79.4)	17179(80.7) ⁽¹⁾	16972(79.7) ⁽¹⁾⁽²⁾	16259(76.4) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
LDL-C[mmol/L, $\bar{x}\pm s$]	5.1±1.0	4.8±0.9	5.0±0.9 ⁽¹⁾	5.2±1.0 ⁽¹⁾⁽²⁾	5.4±1.2 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
HDL-C[mmol/L, $\bar{x}\pm s$]	2.3±0.9	2.5±0.8	2.4±0.8 ⁽¹⁾	2.4±0.8 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.9±1.0 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
RC[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.5(1.3, 1.8)	1.5(1.3, 1.8)	1.5(1.3, 1.7) ⁽¹⁾	1.5(1.3, 1.7) ⁽¹⁾⁽²⁾	1.5(1.3, 1.8) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
RC[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.1(0.6, 1.7)	0.6(0.3, 1.0)	0.9(0.6, 1.4) ⁽¹⁾	1.2(0.8, 1.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	1.8(1.2, 2.5) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
RC[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	42.1(22.8, 66.5)	21.7(12.8, 39.1)	36.0(21.3, 55.7) ⁽¹⁾	47.9(30.5, 68.1) ⁽¹⁾⁽²⁾	67.7(46.0, 94.7) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
hs-CRP[mg/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.8(0.3, 2.1)	0.2(0.1, 0.3)	0.5(0.3, 0.8) ⁽¹⁾	1.1(0.7, 1.7) ⁽¹⁾⁽²⁾	4.2(2.3, 7.8) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
hs-CRP[mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.1(0.0, 0.2)	0.0(0.0, 0.0)	0.1(0.1, 0.1) ⁽¹⁾	0.1(0.1, 0.2) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.4(0.2, 0.8) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
eGFR[ml/(min·1.73m ²), $\bar{x}\pm s$]	82.6±21.9	83.3±21.8	82.2±20.8 ⁽¹⁾	81.1±21.3 ⁽¹⁾⁽²⁾	83.8±23.4 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
吸烟[例(%)]	29 314(34.4)	7492(35.2)	7678(36.1) ⁽¹⁾	7722(36.3) ⁽¹⁾⁽²⁾	6422(30.2) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
饮酒[例(%)]	31 602(37.1)	8119(38.1)	8356(39.3) ⁽¹⁾	8400(39.4) ⁽¹⁾⁽²⁾	6727(31.6) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
体育锻炼[例(%)]	13 204(15.5)	3135(14.7)	3476(16.3) ⁽¹⁾	3575(16.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	3018(14.2) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
打鼾[例(%)]	31 041(36.5)	6584(30.9)	7750(36.4) ⁽¹⁾	8680(40.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	8027(37.7) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
体重指数[例(%)]						
正常/低体重(<24 kg/m ²)	33 859(39.8)	11 161(52.4)	8972(42.2) ⁽¹⁾	7038(33.1) ⁽¹⁾⁽²⁾	6688(31.4) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
超重(24~28 kg/m ²)	35 593(41.8)	7908(37.1)	8910(41.9) ⁽¹⁾	9546(44.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	9229(43.4) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	
肥胖(≥28 kg/m ²)	15 694(18.4)	2218(10.4)	3398(16.0) ⁽¹⁾	4709(22.1) ⁽¹⁾⁽²⁾	5369(25.2) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	
高血压[例(%)]	36 466(42.8)	7659(36.0)	8527(40.1) ⁽¹⁾	9657(45.4) ⁽¹⁾⁽²⁾	10 623(49.9) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
糖尿病[例(%)]	7597(8.9)	1192(5.6)	1552(7.3) ⁽¹⁾	2074(9.7) ⁽¹⁾⁽²⁾	2779(13.1) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
高血脂[例(%)]	28 794(33.8)	4273(20.1)	6394(30.0) ⁽¹⁾	8467(39.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	9660(45.4) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
服用降压药物[例(%)]	8660(10.2)	1257(5.9)	1836(8.6) ⁽¹⁾	2610(12.3) ⁽¹⁾⁽²⁾	2957(13.9) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
服用降糖药物[例(%)]	1884(2.2)	275(1.3)	402(1.9) ⁽¹⁾	541(2.5) ⁽¹⁾⁽²⁾	666(3.1) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
服用降脂药物[例(%)]	631(0.7)	88(0.4)	125(0.6) ⁽¹⁾	185(0.9) ⁽¹⁾⁽²⁾	233(1.1) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
RCII-Z分数[M(Q ₁ , Q ₃)]	-0.4(-0.4, -0.1)	-0.5(-0.5, -0.5)	-0.4(-0.4, -0.4) ⁽¹⁾	-0.3(-0.3, -0.2) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.5(0.1, 1.6) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
RC-Z分数[M(Q ₁ , Q ₃)]	-0.2(-0.7, -0.5)	-0.8(-1.0, -0.3)	-0.4(-0.8, 0.2) ⁽¹⁾	-0.0(-0.5, 0.6) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.6(-0.1, 1.3) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001
hs-CRP-Z分数[M(Q ₁ , Q ₃)]	-0.3(-0.5, 0.0)	-0.5(-0.5, -0.5)	-0.4(-0.5, -0.3) ⁽¹⁾	-0.3(-0.3, -0.1) ⁽¹⁾⁽²⁾	0.5(0.1, 1.4) ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	<0.001

与Q₁组比较, (1) $P<0.05$; 与Q₂组比较, (2) $P<0.05$; 与Q₃组比较, (3) $P<0.05$ 。RCII. 残余胆固醇炎症指数; TC. 总胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; RC. 残余胆固醇; hs-CRP. 高敏C反应蛋白; eGFR. 估算肾小球滤过率

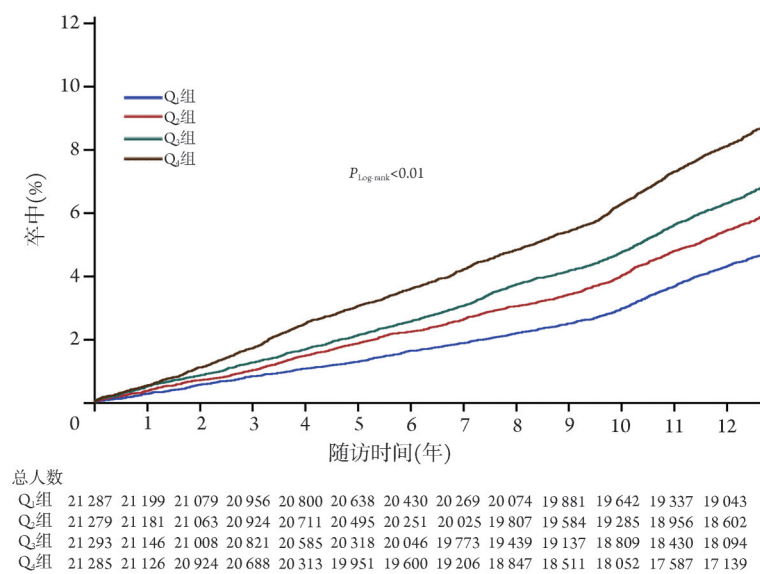
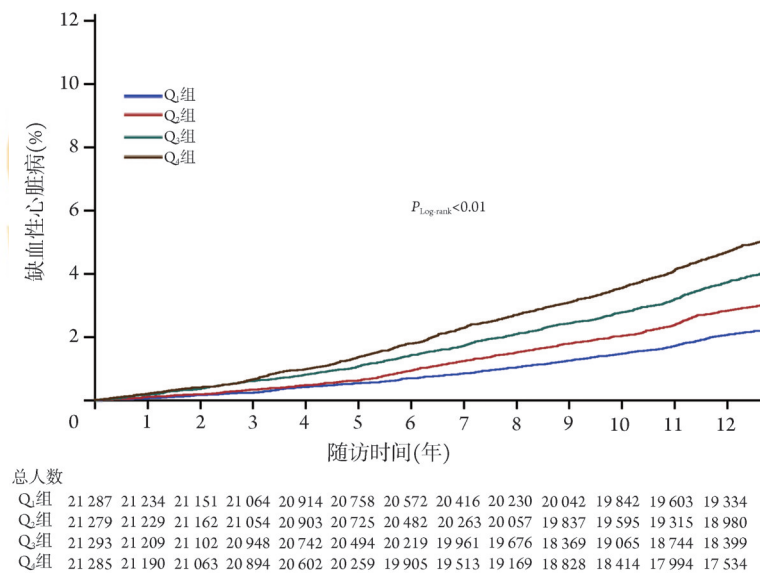
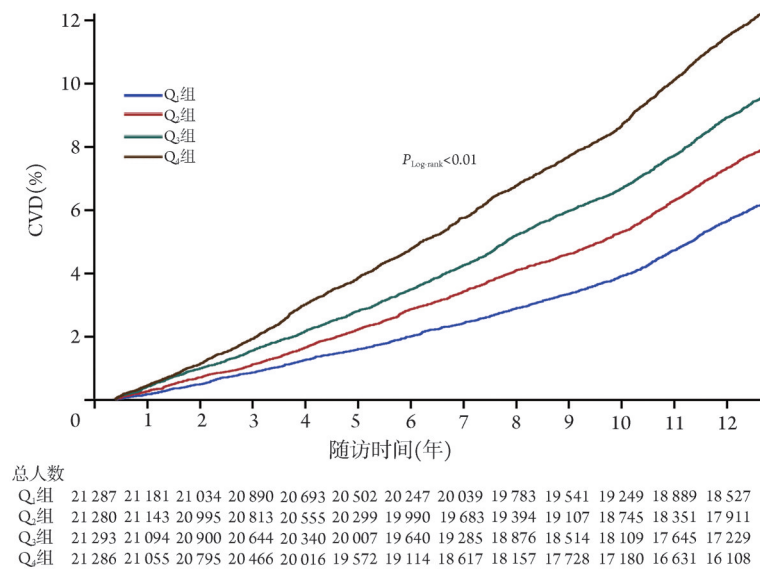


图2 不同RCII分组下新发CVD、缺血性心脏病和卒中的累积发病率曲线

Fig.2 Cumulative incidence curves of different RCII groups and CVD

RCII. 残余胆固醇炎症指数; CVD. 心血管疾病

表2 RC、hs-CRP、RCII与CVD发生的Cox比例风险回归模型分析

Tab.2 Cox proportional hazards regression analysis of the associations between RC, hs-CRP, RCII and the risk of CVD incidence

变量	发病人数/总人数	发病密度(/千人年)	HR(95%CI)	
			模型 1	模型 2
RC				
Q ₁	2123/21 274	6.95	1(参考)	1(参考)
Q ₂	2408/21 307	7.94	1.102(1.039~1.168)	1.053(0.993~1.117)
Q ₃	2574/21 314	8.50	1.172(1.106~1.241)	1.117(1.054~1.185)
Q ₄	3000/21 251	10.06	1.357(1.283~1.435)	1.196(1.128~1.270)
P _{趋势}			<0.0001	<0.0001
每增加 1 个标准差			1.103(1.085~1.122)	1.052(1.033~1.072)
hs-CRP				
Q ₁	1803/20 008	6.09	1(参考)	1(参考)
Q ₂	2417/22 286	7.50	1.155(1.086~1.227)	1.085(1.020~1.153)
Q ₃	2753/21 476	9.10	1.343(1.266~1.426)	1.176(1.106~1.249)
Q ₄	3132/21 376	10.84	1.508(1.422~1.599)	1.287(1.211~1.366)
P _{趋势}			<0.0001	<0.0001
每增加 1 个标准差			1.065(1.050~1.081)	1.052(1.035~1.069)
RCII				
Q ₁	1856/21287	5.92	1(参考)	1(参考)
Q ₂	2320/21280	7.54	1.188(1.117~1.263)	1.120(1.053~1.191)
Q ₃	2706/21293	9.02	1.377(1.298~1.461)	1.206(1.136~1.282)
Q ₄	3223/21286	11.20	1.595(1.505~1.690)	1.347(1.268~1.430)
P _{趋势}			<0.0001	<0.0001
每增加 1 个标准差			1.098(1.081~1.115)	1.072(1.055~1.090)

模型1校正年龄和性别；模型2在模型1的基础上进一步校正吸烟、饮酒、体重指数、体育锻炼、高血压、糖尿病、高脂血症、eGFR、打鼾、降压药、降糖药、降脂药(在分析hs-CRP的模型中，校正变量包含RC；在分析RC的模型中，校正变量包含hs-CRP)。eGFR 估算肾小球滤过率；RCII. 残余胆固醇炎症指数；RC. 残余胆固醇；hs-CRP: 高敏C反应蛋白；CVD. 心血管疾病

联合指标RCII，讨其对CVD发生风险的综合预测价值。

本研究发现，RCII对CVD的预测价值优于单独的hs-CRP或RC。在基本模型中分别加入RC、hs-CRP、RCII，C指数、NRI均明显改善，IDI均>0，提示模型均为正改善；采用Z分数进行标准化处理后，结果发现RCII对CVD的预测价值高于单独的RC或hs-CRP。此外，ROC曲线分析发现RCII具有最高的AUC值(P<0.05)，与既往研究^[9]结果相似。Chen等^[9]对9898名参与者随访7年后发现较高的RC能使卒中的发生风险增加1.7倍，较高的hs-CRP能使卒中的发生风险增加1.4倍，而较高的RCII能使卒中的发生风险增加1.9倍，在基础预测模型的基础上分别加入RC、hs-CRP、RCII后，C指数、NRI依次增加，表明RCII能更好地预测卒中的发生。Yu等^[22]也得出类似结论，他们采用ROC曲线分析将RC和RCII对卒中患者3个月后的不良功能结局(改良Rankin量表评分>2分)进行了比较，结果发现，RCII的AUC值为0.641(95%CI 0.595~0.688)，RC的AUC值为0.519

(95%CI 0.475~0.564)，提示RCII预测卒中患者3个月不良结局的价值更高。本研究进一步探讨了RCII对CVD及其亚型(包括缺血性心脏病、卒中)的预测价值，结果均优于单独的RC和hs-CRP，提示将二者联合可更好地预测CVD的发生风险，为早期识别CVD高危人群提供了理论依据。

此外，本研究发现，较高的RCII可使CVD、缺血性心脏病、卒中的发生风险分别增加1.3倍、1.5倍、1.3倍。作为RCII的重要脂质组分，RC已被证实与心血管事件相关，一项来自韩国的队列研究发现，在糖尿病患者中，较高的RC可使缺血性心脏病、卒中的发生风险增加28%和22%^[23]。既往一项孟德尔随机化研究证实，升高的RC与全身低度炎症呈明显的因果关系^[24]。hs-CRP是一种炎症标志物，是CVD的主要危险因素^[25-26]。Chevli等^[27]发现，较高的hs-CRP可使CVD的发生风险增加1.23倍。此外，通过他汀药物治疗观察到CVD风险降低也会伴随hs-CRP的降低^[28]，且抗炎疗法也可降低复发性CVD的发生风险^[29]。本研究将二者进行联合发现，

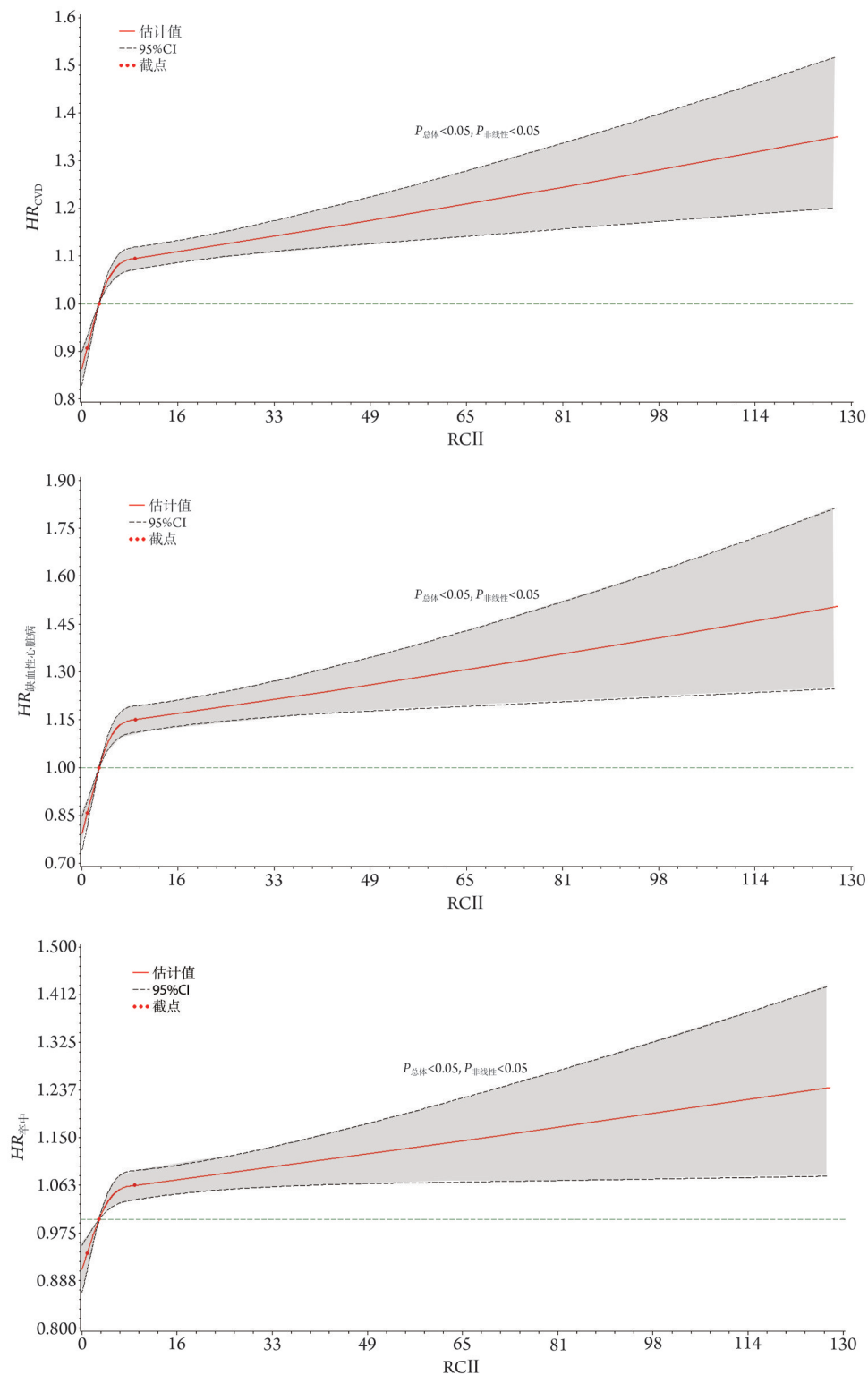


图3 RCII预测CVD、缺血性心脏病、卒中发生风险的限制性立方样条(RCS)曲线图

Fig.3 Associations of RCII with the risk of CVD and its subtypes using restricted cubic spline regression models (model 2)

$P_{\text{总体}} < 0.05$; $P_{\text{非线性}} < 0.05$ 。红线表示不同RCII值对应的结局事件的HR值；黑色虚线包围的紫色区域表示相应HR值对应的95%置信区间(CI)；蓝色虚线表示参考值。模型校正年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数、体育锻炼、高血压、糖尿病、高脂血症、估算肾小球滤过率、打鼾、降压药、降糖药、降脂药。RCII.残余胆固醇炎症指数；CVD.心血管疾病

血脂和炎症对血管内斑块形成进展的综合影响高于单一指标。既往有类似的研究也支持该结论。如Wang等^[30]采用CHARLS数据库分析发现，较高的hs-

CRP/HDL-C比值可使CVD、卒中的发生风险分别增加31%和37%；一项动脉粥样硬化多种族研究(MESA)发现，与RC和hs-CRP双低组相比，RC及

表3 RCII对CVD的传统预测模型的增量预测值

Tab.3 Incremental predictive value of RCII for CVD over traditional prediction models

模型	C指数估计值(95%CI)	NRI估计值(95%CI)	IDI估计值(95%CI)
基本模型	0.7068(0.7023~0.7114)	1(参考)	1(参考)
基本模型+RC	0.7075(0.7029~0.7120)	0.1170(0.0963~0.1377)	0.0002(0~0.0003)
基本模型+hs-CRP	0.7082(0.7037~0.7128)	0.1793(0.1587~0.1998)	0.0003(0.0002~0.0005)
基本模型+RCII	0.7084(0.7039~0.7129)	0.1961(0.1756~0.2166)	0.0003(0.0002~0.0005)

基础模型包括：年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数、体育锻炼、高血压、糖尿病、高脂血症、eGFR、打鼾、降压药、降糖药、降脂药。eGFR. 估算肾小球滤过率；RC. 残余胆固醇；hs-CRP. 高敏C反应蛋白；RCII. 残余胆固醇炎症指数；CVD. 心血管疾病；NRI. 净重新分类改善指数；IDI. 综合判别改善指数

hs-CRP双高组可使动脉粥样硬化性心脏病的发生风险增加1.43倍^[27]。因此，相比单一指标，将二者联合可避免低估CVD的残余风险。

本研究结果显示，RCII与CVD的关系在年龄<60岁的男性中更明显，可能与男性较女性更易存在吸烟、饮酒等不良生活习惯相关，且女性体内的雌激素可起到保护血管内皮的作用^[31-32]。一项中国慢性病前瞻性研究(CKB)发现，较高的内源性雌激素暴露可使缺血性心脏病的发生风险降低13%，且在非高血压、非糖尿病及非高脂血症人群中的关系更明显^[33]。该结果打破了传统认知，虽然其具体机制尚不明确，但有研究也发现了类似的结论。例如，Zhang等^[34]发现，在非高血压、非糖尿病、LDL-C<70 mg/ml的人群中，较高的RC可使冠状动脉疾病的发生风险更高；Yu等^[22]发现，RCII在非高血压人群中对卒中严重程度的预测价值更高；Chen等^[9]基于CHARLS数据库的研究发现，在非高血压、非糖尿病、LDL-C<100 mg/ml的人群中，较高的RCII与更高的卒中发生风险相关。可能与患高血压、糖尿病、高脂血症的人群普遍接受药物治疗，进而削弱了RCII与结局事件的关联强度有关。未来研究应利用药物依从性数据或针对未使用药物干预的人群进行亚组分析，进一步量化他汀药物及降压药对RCII-CVD关联的衰减程度，并在CVD防控中纳入个体化管理策略，以提高干预的针对性。

综上所述，本研究采用开滦研究数据发现，RCII与CVD明显相关，随着RCII水平的升高，CVD的发生风险也随之增加，且RCII对CVD的预测价值优于单独的RC或hs-CRP。此外，本研究通过排除相关的混杂因素，进行敏感性分析及分层分析，提高了结果的可靠性。然而，本研究仍存在一些局限性：(1)采用的RC是通过公式计算出来的，而非直接测量所得，可能会对实际结果产生一定的影响；(2)尽管对混杂因素进行了严格的调整，但仍可能存在残余混杂因素，需要进行随机对照试验以进一步研究发现的关联；(3)为观察性研究，无法证实其具体机

制。针对上述局限，未来的研究可从以下方面深入探讨：(1)采用流式细胞术等直接测量方法对RC进行量化，以验证本研究发现；(2)设计随机对照试验来进一步确认RCII与CVD的因果关联；(3)未来需要更多的动物实验及孟德尔随机化研究来解释其具体机制。

【附加材料】

附表1—4及附图1见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2230.2026.0213FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

[1] Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(4): 215-229.

[2] Joynt Maddox KE, Elkind MSV, Aparicio HJ, et al. Forecasting the burden of cardiovascular disease and stroke in the United States through 2050-prevalence of risk factors and disease: a presidential advisory from the American Heart Association[J]. Circulation, 2024, 150(4): e65-e88.

[3] 江晓, 王莹, 卢轶彤, 等. 甲状腺功能异常与心血管疾病关联及其机制研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2025, 45(7): 613-618, 625.

[4] 岳帅, 邵钧捷, 周晶晶, 等. 血流动力学数值仿真应用于心血管疾病的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(2): 232-237.

[5] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2100-2132.

[6] Wang W, Liu Y, Liu J, et al. Mortality and years of life lost of cardiovascular diseases in China, 2005-2020: empirical evidence from national mortality surveillance system[J]. Int J Cardiol, 2021, 340: 105-112.

[7] National Center for Cardiovascular Diseases the Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2023: an updated summary[J]. Biomed Environ Sci, 2024, 37(9): 949-992.

[8] Wang Y, Wang X, Wang C, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular disease, 1990-2021: results from the 2021 global burden of disease study[J]. Cureus, 2024, 16(11): e74333.

- [9] Chen J, Wu Q, Liu H, *et al.* Predictive value of remnant cholesterol inflammatory index for stroke risk: evidence from the China health and retirement longitudinal study[J]. *J Adv Res*, 2025, 76: 543-552.
- [10] Wang Y, Bi L, Li Q, *et al.* Remnant cholesterol inflammatory index and its association with all-cause and cause-specific mortality in middle-aged and elderly populations: evidence from US and Chinese national population surveys[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 155.
- [11] Li W, Huang Z, Fang W, *et al.* Remnant cholesterol variability and incident ischemic stroke in the general population[J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 1934-1941.
- [12] Zhang Y, Xu Q, Tian X, *et al.* Longitudinal changes in remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 1.
- [13] Stürzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'?[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1446-1448.
- [14] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension-a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3): 182-241.
- [15] Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(11): 3160-3167.
- [16] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): e285-e350.
- [17] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [18] Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant lipoproteins[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(4): 300-307.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Schnitzler JG, *et al.* Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and a multilevel cellular immune response in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 969-975.
- [22] Yu Y, Zhang Y, Zhu C, *et al.* Remnant cholesterol inflammatory index, calculated from residual cholesterol to C-reactive protein ratio, and stroke outcomes: a retrospective study using the National institutes of health stroke scale and modified Rankin scale[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 228.
- [23] Huh JH, Han KD, Cho YK, *et al.* Remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a nationwide longitudinal cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 228.
- [24] 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.
- [25] Zhuang Q, Shen C, Chen YC, *et al.* Association of high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease: a Mendelian randomization study[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 170.
- [26] Kuppa A, Tripathi H, Al-Darraj A, *et al.* C-reactive protein levels and risk of cardiovascular diseases: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9129.
- [27] Chevli PA, Islam T, Pokharel Y, *et al.* Association between remnant lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(6): 870-877.
- [28] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.
- [29] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [30] Wang Y, Wang L, Zhao Z, *et al.* The predictive role of the hs-CRP/HDL-C ratio for long-term mortality in the general population: evidence from a cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 758.
- [31] Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135(1): 54-70.
- [32] Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(23): 1801-1811.
- [33] Hou L, Liu W, Sun W, *et al.* Lifetime cumulative effect of reproductive factors on ischaemic heart disease in a prospective cohort[J]. *Heart*, 2024, 110(3): 170-177.
- [34] Zhang Z, Chen Q, Chen Q, *et al.* A synergistic effect of remnant cholesterol and C-reactive protein on predicting the severity of coronary artery disease[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 11291-11303.

(责任编辑: 张小利)