

临床研究

论 著

中国中老年人群残余胆固醇长期水平与心血管代谢性共病的纵向关系研究

牟明军¹, 雷智², 唐健翔¹, 丁志静¹, 王乐乐¹, 郭冰^{1*}¹四川大学华西公共卫生学院/四川大学华西第四医院流行病与卫生统计学系, 四川成都 610041; ²泸州市疾病预防控制中心慢性非传染性疾病防治科, 四川泸州 646000[中图分类号] R181.2⁺3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2026.0319

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 牟明军, 雷智, 唐健翔, 等. 中国中老年人群残余胆固醇长期水平与心血管代谢性共病的纵向关系研究[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(6): 868-874.

[收稿日期] 2025-10-12

[录用日期] 2025-11-25

[上线日期] 2026-03-19

[摘要] 目的 探讨中国中老年人群残余胆固醇(RC)长期水平与新发心血管代谢性共病(CMM)的关系, 为新发的CMM早期预防和干预提供参考依据。**方法** 采用前瞻性队列研究设计, 基于中国健康与养老追踪调查(CHARLS)的3轮调查数据, 共纳入3525名研究对象, 根据2011年和2015年RC水平平均值的三分位数, 将研究对象分为低水平组(Q₁组, $n=1178$)、中水平组(Q₂组, $n=1174$)与高水平组(Q₃组, $n=1173$)。以2020年调查的新发CMM作为结局指标。采用单因素方差分析和 χ^2 检验分析三组间基线特征的差异, 以描述不同RC水平人群的分布特征。采用多因素logistic回归模型分析暴露与结局之间的关系, 采用限制性立方样条(RCS)分析暴露与结局之间的非线性关系, 并将研究对象分为高水平组(Q₃组)和非高水平组(Q₁+Q₂组), 基于反事实框架的因果中介分析方法探讨BMI的中介效应。**结果** 单因素分析显示, 3组间在年龄、性别、BMI等基线特征上存在明显差异($P<0.05$)。多因素logistic回归模型分析结果显示, 调整各种协变量后, 与RC低水平组比较, 高水平组发生CMM的风险增加($OR=1.599$, $95\%CI\ 1.061\sim2.438$)。RCS分析结果表明, RC长期水平与CMM有非线性关系($P_{\text{非线性}}<0.05$); 中介分析结果显示, BMI在RC长期水平与CMM的关系中介导了约12%的效应。**结论** 中老年人群中RC的长期水平与CMM风险明显相关。高RC水平可显著增加CMM的发病风险, 且BMI在其中发挥了重要的中介作用。

[关键词] 中老年人; 残余胆固醇; 心血管代谢性共病; 纵向研究; 中介分析

Longitudinal association between long-term remnant cholesterol levels and cardiometabolic multimorbidity in the middle-aged and elderly Chinese population

Mou Ming-Jun¹, Lei Zhi², Tang Jian-Xiang¹, Ding Zhi-Jing¹, Wang Le-Le¹, Guo Bing^{1*}¹Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China²Chronic Non-Communicable Diseases Prevention and Control Division, Luzhou Center for Disease Control and Prevention, Luzhou, Sichuan 646000, China

*Corresponding author, E-mail: guobing0111@scu.edu.cn

This work was supported by the Sichuan Provincial Natural Science Foundation Project (2026NSFSC0594)

[Abstract] **Objective** To investigate the longitudinal association between long-term remnant cholesterol (RC) levels and the incidence of new-onset cardiometabolic multimorbidity (CMM) in middle-aged and elderly Chinese individuals, so as to provide evidence for the early prevention and intervention of new-onset CMM. **Methods** A prospective cohort study was performed using three waves of survey data from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), with a total of 3525 participants

[基金项目] 四川省自然科学基金(2026NSFSC0594)

[作者简介] 牟明军, 硕士研究生, 主要从事慢性病发病风险的动态预测模型方面的研究

[通信作者] 郭冰, E-mail: guobing0111@scu.edu.cn

enrolled. According to the tertiles of the mean RC levels in 2011 and 2015, the participants were divided into three groups: low-level group (Q_1 , $n=1178$), middle-level group (Q_2 , $n=1174$), and high-level group (Q_3 , $n=1173$). New-onset CMM in the 2020 survey was used as the outcome indicator. One-way analysis of variance (ANOVA) and Chi-square tests were used to analyze the differences in baseline characteristics among the three groups, so as to describe the distribution characteristics of populations with different RC levels. Multivariate logistic regression models were employed to analyze the relationship between exposure and outcome, with restricted cubic spline (RCS) analysis used to explore its nonlinear relationship. The participants were further divided into a high-level group (Q_3) and a non-high-level group (Q_1+Q_2), and a causal mediation analysis based on the counterfactual framework was applied to investigate the mediating effect of BMI. **Results** Univariate analysis revealed significant differences in baseline characteristics including age, gender, and BMI among the three groups ($P<0.05$). After adjusting for various covariates, multivariate logistic regression showed that compared with low-level RC group, high-level RC group had an increased risk of CMM ($OR=1.599$, 95%CI 1.061-2.438). RCS analysis revealed a nonlinear relationship between long-term RC level and CMM ($P_{\text{non-linear}}<0.05$). Mediation analysis indicated that BMI mediated approximately 12% of the effect in the association between long-term RC level and CMM. **Conclusions** Long-term RC level is significantly associated with the risk of CMM in middle-aged and elderly individuals. High RC levels markedly increase the incidence risk of CMM, and BMI plays an important mediating role in this relationship.

[Key words] middle-aged and elderly people; remnant cholesterol; cardiometabolic multimorbidity; longitudinal studies; mediation analysis

随着全球疾病谱向代谢性疾病的转变和人口老龄化的加剧,心血管代谢性共病(cardiometabolic multimorbidity, CMM)的防治面临日益严峻的挑战^[1-3]。在CMM的干预策略中,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的管理虽占据主导地位^[4],但临床观察发现,即使该指标达标后部分患者仍会出现新发的代谢异常^[5-6]。这一现象提示,公共卫生和临床实践中可能忽视了其他潜在的致病因素,尤其是残余胆固醇(residual cholesterol, RC)的持续暴露对健康的潜在影响^[7-9]。RC主要指富含甘油三酯的脂蛋白在血液循环中代谢后残留的胆固醇成分,例如乳糜微粒残余物、中密度脂蛋白和极低密度脂蛋白残余物^[10]。RC具有颗粒体积小、密度高的物理特性,易沉积于动脉壁,且难以被有效清除,可通过诱发炎症反应和内皮功能障碍等途径显著增加动脉粥样硬化的发生风险^[11-13]。此外,RC水平升高还可能协同促进2型糖尿病^[14]及血脂异常^[15]等多种代谢性疾病的发生发展,而这些疾病常以CMM的形式存在,进一步加剧心血管疾病的发生风险。

现有横断面研究结果提示RC与CMM明显相关^[5,16]。然而,此类研究多依赖单一时点的RC测量数据,未反映其长期暴露水平,可能导致回归稀释偏倚,难以准确量化RC与CMM之间的关联强度^[16-17]。此外,在横断面研究设计中,RC与CMM的关系亦可能受到反向因果效应的干扰。目前,关于RC长期暴露与CMM发病风险的纵向研究证据仍较为有限。为此,本研究基于纵向队列设计,旨在探讨RC长期暴露与CMM发病风险之间的关系,以期对CMM的早期预防和干预提供新的科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究基于中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)2011、2015和2020年3次调查数据^[18],采用前瞻性队列研究设计,以2011年和2015年调查对象的RC平均水平作为长期暴露指标,以2020年新发CMM作为结局变量。纳入标准:(1)参与CHARLS 2011年、2015年及2020年调查;(2)参加2011年调查时的基线年龄 ≥ 45 岁;(3)基线时未患CMM。排除标准:(1)前两轮调查中缺失RC计算所需指标;(2)3轮调查中任意一次结局变量缺失;(3)2011—2015年随访期间新发CMM。所有参与者均签署知情同意书。主要家庭调查(包括人体测量)的伦理审查委员会审批号为:IRB00001052-11015;生物标志物收集的伦理审查委员会审批号为:IRB00001052-11014。

1.2 关键变量定义 (1)RC。RC采用Friedewald公式计算得出:RC=总胆固醇(total cholesterol, TC)-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)^[8,19-20]。(2)CMM。参照已有研究结论^[21-23],将CMM定义为同时罹患以下5种疾病中任意两种或以上:高血压、血脂异常、糖尿病、冠心病和脑卒中。疾病新发的诊断信息来源于2020年随访的问卷调查报告。(3)其他关键变量。本研究纳入以下协变量以控制潜在的混杂因素:①人口学特征,包括年龄、性别、户籍类型;②社会经济特征,包括教育水平、婚姻状况、保险情况;③行为因素,包括吸烟状况、饮酒状况、社交活动和睡眠时长;④生理指标,包括腰围、体重指数(BMI),其中,

BMI计算公式为体重(kg)/身高(m)²。

1.3 数据收集及处理 收集2011年、2015年和2020年的数据,经数据清理后有11 629名研究对象,排除暴露变量及个人编码缺失的37名,排除结局变量缺失的7498名,排除基线时已患糖尿病、高血压、高血脂、心血管疾病、卒中个体及年龄<45岁的569名,最后纳入3525名研究对象。

基于CHARLS数据库纵向设计的特点,本研究采取以下策略构建暴露指标:分别计算研究对象2011年和2015年的RC值,取平均数作为长期暴露指标,按RC水平平均值的三分位数分为 Q_1 ($n=1178$)、 Q_2 ($n=1174$)、 Q_3 ($n=1173$)组,并采用单因素方差分析和 χ^2 检验分析三组间各基线指标的差异。采用多因素logistic回归分析RC水平与新发CMM的关联,并构建3个逐步调整的模型:模型1为粗模型,未调整任何协变量;模型2调整人口学特征(性别、年龄、户籍、受教育程度、婚姻状态、医疗保险情况);模型3在模型2的基础上进一步调整生活行为因素和生理指标(吸烟状况、饮酒状况、社交活动、睡眠时长、腰围、BMI)。本研究协变量缺失比例为0~26%,由于协变量缺失,采用链式方程多重插补法对包含缺失值的协变量(年龄、性别、BMI、户口类型、文化程度、婚姻状况、保险情况、吸烟情况、饮酒情况、社交活动和睡眠时长)进行插补。具体而言,采用预测均值匹配方法,采用R软件mice程序包进行插补。进行20次插补后,在每一套插补数据集上分别拟合logistic回归模型,随后依据Rubin规则对回归结果进行合并。插补后数据集的完整性提高,有助于增强后续模型分析的稳健性^[24]。

采用限制性立方样条(restricted cubic spline, RCS)曲线拟合分析RC与CMM的非线性关系^[25]。为进一步评估3个模型的预测效能,计算3个模型的拟合优度指标。采用基于反事实框架的因果中介方法,评估BMI在RC与CMM间的中介作用。在完全调整协变量的条件下,分别构建中介模型和结局模型,以风险差(risk difference, RD)作为效应尺度。结果指标为平均因果中介效应(average causal mediation effect, ACME)、平均直接效应(average direct effect, ADE)、总效应(total effect, TE),并计算中介比例(mediation proportion, $PM=ACME/TE$)^[26-28]。在中介效应的分析中,以是否CMM为因变量(Y ;赋值:是=1,否=0),以是否高暴露RC为自变量(X ;赋值:是=1,否=0),以BMI为中介变量(M),采用非参数Bootstrap法(1000次重复抽样)检验中介效应的显著性,计算Bootstrap 95%置信区间(CI)和 P 值,如果不含0,即认为中介效应显著;同时行敏感性分析以评估未测混杂对中介效应估计的影响。

1.4 统计学处理 采用R软件(4.2.3)进行统计分析。计量资料符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 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Bonferroni法;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析RC与CMM的相关性,以比值比(OR)及95%置信区间(95%CI)表示,以 Q_1 组为参照,采用Dunnnett法进行多重比较校正。所有统计检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象基本特征及CMM新发情况 3525名受试者中,在2015—2020年CMM的发病率为4.1%(143/3525),其中 Q_1 组新发CMM为39例, Q_2 组为37例, Q_3 组为67例。与 Q_1 组、 Q_2 组比较, Q_3 组年龄较低($P<0.001$),BMI和腰围较高($P<0.001$);男性及吸烟比例随着RC水平的升高而逐渐降低($P<0.001$, $P<0.05$);已婚比例随着RC水平的升高而逐渐增高($P<0.05$); Q_3 组经常参加社交活动的比例最高, Q_1 组最低($P<0.001$)。不同户口类型、文化程度、饮酒状况、睡眠时长差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 RC长期暴露水平对CMM的影响 多因素logistic回归分析显示,模型1中,较高水平RC是CMM的危险因素(OR=1.769, 95%CI 1.188~2.669, $P=0.005$);模型2中,高水平RC与CMM风险增加仍呈明显相关,且效应估计值与模型1接近(OR=1.767, 95%CI 1.183~2.672);但是在模型3中,该关系呈现减弱状态(OR=1.599, 95%CI 1.061~2.438)。RCS分析显示,RC长期水平与CMM发病风险呈U形($P_{\text{非线性}}=0.019$)相关,曲线最低点的OR=0.892(95%CI 0.808~0.985),提示在RC水平较低时CMM的发生风险最低,但是极低或极高的RC暴露水平下则可能增加CMM的发病风险,暴露变量与疾病结局间存在明显的非线性关系(图1)。经Dunnnett t 检验校正后,模型3中 Q_3 组相对于 Q_1 组的CMM发生风险明显增加(OR=1.599, 95%CI 1.061~2.438)(表2)。3个模型的拟合优度结果显示,完全调整模型(模型3)的拟合优度最佳,提示纳入全部潜在混杂因素显著改善了模型拟合。然而,模型3的绝对判别能力处于中等偏下水平($C\text{-statistic}=0.648$),表明其对CMM发生的区分能力有限。

2.3 RC长期暴露水平与CMM发病风险之间的中介分析结果 基于反事实框架的中介分析结果显示,以风险差(RD)为效应尺度,BMI在RC与CMM之间发挥中介作用。在模型3(完全校正)中,RC高暴露相较非高暴露对CMM的总效应(TE)为0.025(95%CI 0.010~0.040, $P=0.004$),即随访期间CMM的绝对发

表1 按RC水平分层的研究对象基线特征比较

Tab.1 Comparison of baseline characteristics of study subjects stratified by RC level

项目	RC			P
	Q ₁ 组(n=1178)	Q ₂ 组(n=1174)	Q ₃ 组(n=1173)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	57.1±8.7	57.2±8.6	55.9±8.0 ⁽¹⁾⁽⁴⁾	<0.001
性别[n(%)]				<0.001
男	617(52.4)	593(50.5)	504(43.0) ⁽¹⁾⁽³⁾	
女	561(47.6)	581(49.5)	669(57.0) ⁽¹⁾⁽³⁾	
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.0±3.1	22.4±3.3 ⁽²⁾	23.6±3.7 ⁽²⁾⁽⁴⁾	<0.001
户口类型[n(%)]				0.339
农业户口	1034(87.8)	1026(87.4)	1007(85.9)	
非农业户口	140(11.9)	140(11.9)	162(13.8)	
其他户口	4(0.3)	8(0.7)	4(0.3)	
文化程度[n(%)]				0.939
小学及以下	796(67.6)	807(68.7)	807(68.7)	
初中	256(21.7)	252(21.5)	246(21.0)	
高中及以上	126(10.7)	115(9.8)	120(10.3)	
婚姻状况[n(%)]				0.024
已婚	1067(90.6)	1071(91.2)	1097(93.5) ⁽¹⁾	
离异/丧偶/未婚	111(9.4)	103(8.8)	76(6.5)	
医保情况[n(%)]				0.158
是	1102(93.5)	1102(93.9)	1079(92.0)	
否	76(6.5)	72(6.1)	94(8.0)	
吸烟情况[n(%)]				0.032
是	480(40.7)	498(42.4)	437(37.2) ⁽¹⁾⁽³⁾	
否	698(59.3)	676(57.6)	736(62.8)	
饮酒情况[n(%)]				0.149
从不饮酒	898(76.2)	908(77.3)	921(79.6)	
<1次/月	157(13.3)	167(14.2)	143(12.1)	
≥1次/月	123(10.4)	99(8.4)	109(8.3)	
社交活动[n(%)]				0.001
是	491(41.7)	555(47.3) ⁽¹⁾	577(49.2) ⁽²⁾	
否	687(58.3)	619(52.7)	596(50.8)	
睡眠时长[n(%)]				0.733
<6 h	315(26.7)	311(26.5)	314(25.8)	
6~8 h	508(43.1)	481(41.0)	490(42.3)	
>8 h	355(30.1)	382(32.5)	369(31.9)	
RC水平($\bar{x}\pm s$)	10.9±4.4	20.5±2.6 ⁽¹⁾	40.7±21.2 ⁽²⁾⁽⁴⁾	<0.001
腰围(cm, $\bar{x}\pm s$)	79.6±10.5	80.9±11.3 ⁽²⁾	84.4±10.8 ⁽²⁾⁽⁴⁾	<0.001

与Q₁组比较, (1) $P<0.05$, (2) $P<0.001$; 与Q₂组比较, (3) $P<0.05$, (4) $P<0.001$ 。BMI. 体重指数; RC. 残余胆固醇; BMI. 体重指数

生风险增加2.50%。其中, 经BMI通路的平均因果中介效应(ACME)为0.0030(95%CI 0.002~0.005, $P<0.001$), 不经BMI的平均直接效应(ADE)为0.020(95%CI 0.007~0.035, $P=0.006$)。BMI的中介比例(PM)为12.1%(PM=0.121, 95%CI 0.047~0.337, $P=0.004$), 即12.1%的RC对CMM的总效应可由BMI这一通路解释(表3)。敏感性分析表明, 在模型1、2条件下重复中介分析, ACME估计值均为0.003, 对应的中介比例分别

为12.9%和12.8%($P<0.001$), 与模型3结果方向一致且量级相近, 提示BMI的中介效应对协变量调整较为稳健。

3 讨 论

尽管已有证据表明RC水平升高是心血管代谢性疾病的重要危险因素^[12,29], 但本研究发现的U形关系曲线则进一步揭示, 不仅RC水平升高, 其水平过

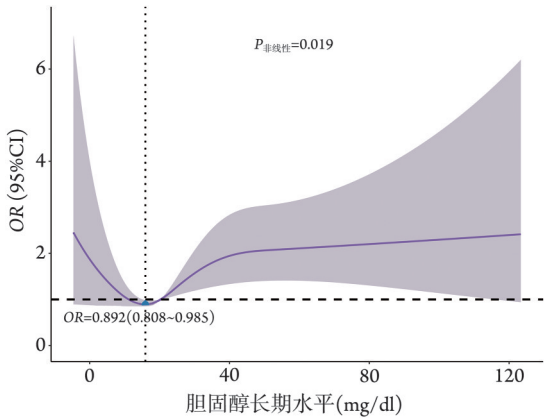


图1 RC与CMM发病的非线性关系

Fig.1 Nonlinear association between residual cholesterol and the onset of cardiometabolic multimorbidity

RC. 残余胆固醇; CMM. 心血管代谢性共病

低也可能与CMM的发生风险有关。这种非线性关系为解释既往临床观察中一些看似矛盾的现象提供了新的视角。

既往研究多基于横断面研究设计或仅以单一时间点检测的RC水平为暴露指标。例如，Zhao等^[30]利用UK Biobank数据分析了RC与心脏代谢多发病的因果关系，发现RC水平升高与心脏代谢多重疾病发生风险逐渐增加明显相关，尤其是当缺血性心脏病进展为缺血性心脏病合并2型糖尿病时候。然而，仅考虑基线血浆RC水平可能会导致回归稀释偏倚^[16-17,31]。本研究通过整合CHARLS队列2011—2020年的重复测量数据，聚焦RC长期暴露水平与CMM的纵向关系，探讨RC在CMM形成过程中的潜在作用，旨在为CMM的早期识别及干预提供新的流行

病学依据。

本研究发现，RC与CMM之间呈非线性关系，且高水平RC可明显增加CMM的发生风险，结果具有较强的稳健性和一致性证据支持，与多项已有研究结果相一致。例如，Li等^[32]发现，RC的变异性与缺血性卒中的发生明显相关；Torres-Costoso等^[33]发现，RC水平较高的儿童可能面临较高的心血管代谢风险；Zhao等^[30]发现，高水平的RC对心血管健康具有明显的负面影响。此外，多项证据提示低RC水平并不等同于更安全：其中，在一项基于医院的横断面研究中，入院RC水平较低与缺血性卒中或短暂性脑缺血发作的急性期出血并发症风险增加有关^[34]；同时，UK Biobank的前瞻性分析显示，低RC水平与心房颤动(简称房颤)的发病风险增加独立相关^[35]；即使在LDL-C处于最佳范围内的人群中，低RC水平与房颤的关系仍然稳定^[36]。上述发现与本研究结论一致，即过低的RC水平可能并不利于心血管健康，提示临床上在制定降脂目标时，除LDL-C外也应关注RC的“下限安全窗”，避免因过度降低RC水平而增加心脑血管事件的潜在风险。

本研究采用Dunnett法对多重比较进行校正，多因素logistics结果显示，在模型3中，Q₃组CMM发生风险明显高于Q₁组，差异有统计学意义(OR=1.599，95%CI 1.061~2.438，P=0.032)。经Dunnett法多重校正后Q₃组与Q₁组的差异仍然明显，进一步支持了高RC水平与CMM发生风险之间的关联并非由随机误差或多次比较所致的假阳性结果，增强了研究结论的稳健性。

本研究发现，RC长期高水平暴露与CMM发生

表2 RC长期水平与CMM的多因素logistic回归分析

Tab.2 Multivariate logistic regression analysis of the association between long-term RC level and CMM

变量	模型1		模型2		模型3	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
Q ₁	1(参考)		1(参考)		1(参考)	
Q ₂	0.950(0.600~1.503)	0.827	0.946(0.597~1.496)	0.811	0.921(0.580~1.461)	0.726
Q ₃	1.769(1.188~2.669)	0.005	1.767(1.183~2.672)	0.006	1.599(1.061~2.438)	0.027

模型1为粗模型未对协变量进行调整；模型2根据人口学特征变量性别、年龄、户籍情况、受教育程度、婚姻状态和保险情况进行调整；模型3在模型2的基础上，对生活行为因素和生理指标进行调整，包括吸烟状况、饮酒状况、社交活动、睡眠时长、腰围和BMI。RC. 残余胆固醇；CMM. 心血管代谢性共病；BMI. 体重指数

表3 BMI在RC长期暴露水平(Q₃ vs. 非Q₃)与CMM发生之间的中介效应

Tab.3 Mediating effect of BMI on the association between long-term RC exposure level (Q₃ vs. non-Q₃) and CMM occurrence

模型	TE(95%CI)	P	ADE(95%CI)	P	ACME(95%CI)	P	PM[% (95%CI)]	P
模型1	0.024(0.009~0.040)	<0.001	0.019(0.005~0.034)	0.008	0.003(0.001~0.005)	<0.001	12.9(4.5~43.0)	<0.001
模型2	0.025(0.010~0.041)	<0.001	0.020(0.005~0.035)	0.002	0.003(0.002~0.005)	<0.001	12.8(5.1~41.7)	<0.001
模型3	0.025(0.010~0.040)	0.004	0.020(0.007~0.035)	0.006	0.003(0.002~0.005)	<0.001	12.1(4.7~33.7)	0.004

TE. 总效应；ADE. 直接效应；ACME. 间接效应；PM. 中介比例；RC. 残余胆固醇；CMM. 心血管代谢性共病；BMI. 体重指数

风险增加有关,其中约12%的TE可通过BMI这一肥胖相关通路解释,提示RC可能通过促进体重增加或不良体脂分布进而增加CMM发生风险。然而,大部分效应并不经BMI介导,可能涉及血脂代谢紊乱、炎症反应等其他机制,仍有待在后续研究中进一步探讨。本研究敏感性分析结果显示,在未调整、部分协变量调整及完全协变量调整3种模型下重复中介分析,BMI的ACME和PM在不同模型中的估计值接近且方向一致,提示中介效应结果对协变量选择具有一定的稳健性,提示RC可能通过影响个体的肥胖状态,进而促进多种心血管代谢疾病的共同发生。这与已有的文献结果相一致。例如,Chen等^[37]发现,成年早期BMI越高,心血管疾病、缺血性心脏病、脑出血和脑梗死的发病风险呈上升趋势。此外,Kim等^[38]采用因果推断方法证实肥胖与心血管疾病风险之间存在因果关系,提示肥胖是一个重要的致病因素。但是中介分析依赖于较强的因果假设,尽管本研究在模型中已校正了多种协变量,但残余混杂的可能性依然存在。

本研究对降低RC水平如何影响CMM发病风险具有重要意义。针对现有关于脂类的研究显示,富含甘油三酯的脂蛋白同时携带甘油三酯和胆固醇,其血浆浓度可通过甘油三酯及RC水平进行估算^[3,15,29],所以通过干预降低RC可降低脂类的水平,对CMM的预防具有重要意义。在成年人中,生活方式干预,如饮食、增加体力活动、限制乙醇摄入、避免摄入热量高的食物是控制RC的关键措施,可能带来显著健康收益^[33]。

本研究存在一定局限性。(1)本研究使用的RC并非直接测量,而是通过常规血脂指标计算得出。计算法RC与直接测量法RC(通常采用超速离心或免疫分离等技术)存在重要差异——虽然两者在人群中的分布趋势高度一致,但数值水平有显著差别。在一般人群中,直接测量得到的RC浓度仅约为计算法RC的13%,即相差近一个数量级(7~8倍),直接测量值明显更低^[39]。这一现象与既往研究^[40-41]一致,提示RC的绝对值大小受获取方法的影响较明显。(2)CHARLS中的CMM相关数据完全依赖于患者的自我报告,这可能引入测量偏倚。特别是在中老年人群中,回忆偏倚可能尤为突出,这可能影响结果的可靠程度,既有可能导致CMM与健康结局之间的关系被高估,也可能因测量误差而掩盖真实的联系。(3)所采集的数据局限于可获取的范围,未对心血管代谢性疾病的病程和严重程度进行详细区分。(4)样本量相对有限,可能影响了统计效能,并限制了研究结果在中国更大范围的中老年人群中的推广性。由于数据可及性,暴露和结局的缺失过大,与

排除的人群相比,研究人群的受试者年龄更小、BMI更低、农村户口人群更多、睡眠时长更短,可能代表了一个相对健康的亚人群。因此,可能引入“健康志愿者偏倚”^[42],这种偏倚会系统性地低估RC暴露与CMM之间的真实关系强度。由于样本规模较小,研究人群可能未能充分代表中老年人群在性别、年龄、地区及健康状况等方面的多样性,存在一定的选择偏倚风险。(5)尽管采用纵向设计,但仍为观察性研究,无法排除残余混杂(如遗传因素、未测量的生活方式)的影响。需要指出的是,尽管模型比较支持完全调整模型的相对优越性,但其绝对判别能力有限($C\text{-statistic}=0.648$),这提示CMM的发生可能还受到本研究未测量的其他重要因素(如遗传背景、特定环境暴露或早期生命事件)的显著影响。未来研究可从两方面深入分析:一是方法学优化,建议采用更客观的RC测量手段(如基于电子健康档案或医保数据)来验证自有数据的准确性,从而提供更可靠的证据;二是人群拓展,应在更大规模、更具代表性的中老年人群中进一步验证,以明确RC长期暴露水平对CMM发生发展的独立作用。

【参考文献】

- [1] Sattar N, Gill JMR, Alazawi W. Improving prevention strategies for cardiometabolic disease[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 320-325.
- [2] Huang ZT, Luo Y, Han L, et al. Patterns of cardiometabolic multimorbidity and the risk of depressive symptoms in a longitudinal cohort of middle-aged and older Chinese[J]. *J Affect Disord*, 2022, 301: 1-7.
- [3] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality[J]. *JAMA*, 2015, 314(1): 52-60.
- [4] 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.
- [5] Wulff AB, Nordestgaard BG. Residual cardiovascular risk beyond low-density lipoprotein cholesterol: inflammation, remnant cholesterol, and lipoprotein(a)[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(32): 3178-3180.
- [6] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4324-4332.
- [7] 田恩宇, 韩明辉, 李建新, 等. 残余胆固醇累积暴露对卒中作用的前瞻性队列研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2025, 26(2): 157-163.
- [8] Stürzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'?[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1446-1448.
- [9] 王鹏博, 叶宁, 郭潇繁, 等. 残余胆固醇水平与肾小球滤过率轻度下降相关性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(1): 54-58.
- [10] Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2736-2739.

- [11] Balling M, Afzal S, Varbo A, *et al.* VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2725-2735.
- [12] Castañer O, Pintó X, Subirana I, *et al.* Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2712-2724.
- [13] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, *et al.* 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[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [14] Hu X, Liu Q, Guo X, *et al.* The role of remnant cholesterol beyond low-density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 117.
- [15] Huang H, Xie J, Zeng Y, *et al.* Remnant cholesterol independently predicts the development of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(11): 2907-2915.
- [16] Hutcheon JA, Chioloro A, Hanley JA. Random measurement error and regression dilution bias[J]. *BMJ*, 2010, 340: c2289.
- [17] Rutter CE, Millard LAC, Borges MC, *et al.* Exploring regression dilution bias using repeat measurements of 2858 variables in ≤49 000 UK Biobank participants[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(5): 1545-1556.
- [18] Zhao Y, Hu Y, Smith JP, *et al.* Cohort profile: the China health and retirement longitudinal study (CHARLS)[J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43(1): 61-68.
- [19] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, *et al.* Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436.
- [20] Duran EK, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein remnants and cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 183-196.
- [21] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, *et al.* 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(10): 1376-1414.
- [22] Pope CA 3rd, Turner MC, Burnett RT, *et al.* Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 108-115.
- [23] Ralston J, Nugent R. Toward a broader response to cardiometabolic disease[J]. *Nat Med*, 2019, 25(11): 1644-1646.
- [24] Austin PC, White IR, Lee DS, *et al.* Missing data in clinical research: a tutorial on multiple imputation[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(9): 1322-1331.
- [25] 冶成芳, 骆秦, 孙乐, 等. 40岁及以上高血压前期人群基线BMI及其变化与心血管疾病危险因素关联[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2025, 33(2): 52-58.
- [26] Zaccardi F, Dhalwani NN, Papamargaritis D, *et al.* Nonlinear association of BMI with all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 414, 587 participants in prospective studies[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 240-248.
- [27] Tönnies T, Schlesinger S, Lang A, *et al.* Mediation analysis in medical research[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(41): 681-687.
- [28] Rijnhart JJM, Lamp SJ, Valente MJ, *et al.* Mediation analysis methods used in observational research: a scoping review and recommendations[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2021, 21(1): 226.
- [29] 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.
- [30] Zhao Y, Zhuang Z, Li Y, *et al.* Elevated blood remnant cholesterol and triglycerides are causally related to the risks of cardiometabolic multimorbidity[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2451.
- [31] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, *et al.* Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9836): 37-43.
- [32] 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.
- [33] Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaino V, Oliveira A, *et al.* Beyond LDL cholesterol: remnant cholesterol is associated with cardiometabolic risk factors in children[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 28.
- [34] Wu Z, Zhang H, Xu Y, *et al.* Low remnant cholesterol and in-hospital bleeding risk after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(14): e034307.
- [35] Chen ZT, Guo DC, Gao JW, *et al.* Low remnant cholesterol and the subsequent risk of new-onset atrial fibrillation: a prospective cohort study[J]. *Heart Rhythm*, 2024, 21(8): 1258-1266.
- [36] Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs. extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(3): 533-543.
- [37] Chen Y, Yu W, Lv J, *et al.* Early adulthood BMI and cardiovascular disease: a prospective cohort study from the China Kadoorie Biobank[J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9(12): e1005-e1013.
- [38] Kim MS, Kim WJ, Khera AV, *et al.* Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3388-3403.
- [39] Xiang QY, Tian F, Lin QZ, *et al.* Comparison of remnant cholesterol levels estimated by calculated and measured LDL-C levels in Chinese patients with coronary heart disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500: 75-80.
- [40] Chen J, Kuang J, Tang X, *et al.* Comparison of calculated remnant lipoprotein cholesterol levels with levels directly measured by nuclear magnetic resonance[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 132.
- [41] Costello S, Picciotto S, Rehkopf DH, *et al.* Social disparities in heart disease risk and survivor bias among autoworkers: an examination based on survival models and g-estimation[J]. *Occup Environ Med*, 2015, 72(2): 138-144.
- [42] Alver S, Zhang G. Multiple comparisons of treatment against control under unequal variances using parametric bootstrap[J]. *J Appl Stat*, 2023, 51(10): 1861-1877.

(责任编辑: 张小利)