

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.01.010
文章编号: 1005-8982 (2024) 01-0065-07

心血管疾病专题·综述

血脂波动性与心血管疾病的研究进展*

张迷磊, 戴霞, 杨琼, 陈海燕, 莫彬彬

(广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021)

摘要: 血脂异常在心血管疾病(CVD)的进程中起重要作用。血脂波动性是一项重要的新型评估参数。近年来,大量国内外研究证实,除了平均血脂水平之外,标准差、变异系数及与均值无关的波动性等指标评价的个体血脂参数的波动性与CVD不良健康结局独立相关,维持血脂长期稳定的管理策略在延缓疾病进程中起着关键作用。该综述旨在总结血脂参数的波动性在CVD相关的研究进展及其在临床诊断和管理决策中的应用价值。

关键词: 心血管疾病; 血脂波动性; 综述

中图分类号: R589.2

文献标识码: A

Research progress of the correlation between lipid variability and cardiovascular diseases*

Zhang Mi-lei, Dai Xia, Yang Qiong, Chen Hai-yan, Mo Bin-bin

(The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Dyslipidemia is a significant factor in the progression of cardiovascular diseases (CVD). Recent studies have shown that lipid fluctuations are linked to unfavorable clinical outcomes, highlighting the importance of long-term stable lipid management strategies in delaying the disease process. Moreover, lipid variability has emerged as an important new assessment parameter. Apart from mean lipid levels, the correlation between individual blood lipid variation and CVD, evaluated by metrics such as standard deviation (SD), coefficient of variation (CV), and variability independent of the mean (VIM), has been well confirmed. This review aims to summarize the research progress on the variability of blood lipid parameters in CVD. The review also highlights the clinical significance of these parameters in the diagnosis and management of these diseases.

Keywords: cardiovascular disease; lipid variability; review

我国在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的防治方面仍面临诸多挑战,血脂异常是CVD的重要因素之一^[1]。正常情况下,血脂水平会随着时间的推移而大幅度波动,相关证据表明,血脂波动性与CVD的发生、发展有关,过高的血脂波动性会对机体产生不良的影响,个体间的血脂波动性可能受到遗传和环境因素的影响^[2]。因此,维持血脂稳定

的治疗策略可能成为预防和治理靶器官损害的重要手段。本文就血脂波动性概述、血脂波动性在CVD方面的研究现状做如下阐述,旨在为进一步的研究提供借鉴。

1 血脂波动性概述

血脂波动性是由一定时间段、人群和生理学因

收稿日期: 2023-03-31

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82160440); 广西医科大学第一附属医院“护理临床研究攀登计划”(No:YYZS2020028)

[通信作者] 戴霞, E-mail: 2655947220@qq.com; Tel: 13977166323

素引起的自然波动,常独立于平均血脂水平,可用于客观评估个人血脂水平随时间变化的特征,是具有重要临床意义的生物标志物。临床研究中,通常用生化法检测血脂水平,近年来核磁共振波谱法以精度高、检测快、对样品要求少的优势逐渐得到应用。

1.1 血脂波动性的评价指标

血脂波动性主要采用连续多次随访测量并计算的血脂变异参数来评价,包括标准差(standard deviation, SD)、变异系数(coefficient of variation, CV)、根据测量次数调整后的标准差(standard deviation adjusted, Adj-SD)以及血脂极差(max-min difference,

MMD)、与均值无关的波动性(variability independent of the mean, VIM)、与均值无关的修正波动性(corrected variability independent of the mean, cVIM)、平均连续波动性(average successive variability, ASV)、平均真实波动性(average real variability, ARV)(见表 1)。目前尚未清楚哪项测量指标最优,这可能受血脂测量次数、测量时间间隔及获得指标的可重复性与有效性评估等因素决定^[3]。血脂波动性在评估时可分为空腹、餐后和随机 3 种状态,且目前此方面的相关研究主要集中在欧美国家,以空腹状态研究为主。未来需要更多的研究加以探讨不同状态和时间点波动性的差异。

表 1 评价血脂波动性的主要指标

指标	公式	释义	优势或局限性	参考文献
SD	$\sqrt{\frac{\sum(X - \text{mean})^2}{N - 1}}$	目标值离散程度	传统测量指标;计算简单	[4-6]
Adj-SD	$\frac{SD}{\sqrt{[N/(N - 1)]}}$	针对不同样本量调整 SD	提升波动性测量准确度	[7]
CV	$\frac{SD}{\text{mean}} \times 100\%$	相对均值的波动性	基于均值调整;血脂主要波动性指标	[4, 8-10]
MMD	$X_{\text{max}} - X_{\text{min}}$	最大值与最小值之差	相比其他指标信息较少	[7]
VIM	$100\% \times \frac{SD}{\text{mean}^{\text{beta}}}$	波动性不受均值影响	计算复杂	[4]
cVIM	$\frac{VIM \times (\text{mean of CV})}{(\text{mean of VIM})}$	修正 VIM	计算复杂	[6]
ASV/ARV	$\frac{\sum_{k=1}^{N-1} V_{k+1} - V_k }{N - 1}$	测量值与下一个测量值的波动性	计算复杂	[4, 11]

注: X:测量值; N:总测量次数; beta:基于SD的自然对数除以平均值自然对数的回归系数; V:血脂值; K:血脂测量次数。

1.2 血脂波动性的测量方法

大多数研究认为,血脂波动性的测量至少满足 3 次以上的血脂测量记录,目前针对血脂波动性的监测频率、阈值界定尚无统一的共识,大部分研究是在特定人群中开展,关于不同心血管疾病

的研究血脂波动性特征和测量方法见表 2。因此,需要考虑的因素包括脂质类型、变异性指标、测量间隔、测量时间和血脂变化的暂时性^[12],未来需要更多高质量的流行病学调查来阐明血脂变异性测量的敏感性和特异性。

表 2 不同研究的血脂波动性特征和测量方法

发表年份	地区	研究对象	随访时间	年龄/岁	样本量/例	血脂指标	变异值	测量次数	主要结局	参考文献
2015	美国	冠状动脉粥样硬化患者	> 1年	35 ~ 75	9 572	LDL-C	SD、ASV、CV、VIM	第 1 年(12、24、36、48 周);第 2 年 6 个月 1 次	全因死亡率、MI、脑卒中	[5]

续表 2

发表年份	地区	研究对象	随访时间	年龄/岁	样本量/例	血脂指标	变异值	测量次数	主要结局	参考文献
2023	美国	健康人群	2006 ~ 2020年	≥ 40	19 652	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)、甘油三酯(Triglyceride, TG)	VIM	5年内≥ 3次	CVD	[13]
2022	伊朗	健康人群	8年	≥ 30	3 700	TC、HDL-C、LDL-C、TG	SD、CV、ARV	3次	CVD	[11]
2022	韩国	糖尿病患者	1 095 d	≥ 40	25 933	TG	CV	低 CV 组 5.9 ± 3.6 高 CV 组 6.6 ± 4.2	全因死亡率、心肌梗塞(myocardial infarction, MI)、脑卒中	[10]
2020	韩国	健康受试者	5年	≥ 40	6 819 829	TC	VIM	5年内≥ 3次	房颤	[14]
2020	中国	无CVD参与者	7.3年	52.78 ± 11.80	51 620	TC、TG、HDL-C、LDL-C	CV、SD、VIM、ARV	3次	CVD、全因死亡率	[15]
2020	美国	成年参与者	1988 ~ 1999年	73.8 ± 4.4	3 990	TC、LDL-C	SD	1年≥ 4次	隐性脑梗死	[16]
2018	韩国	经皮冠状动脉介入术患者	5年	62.7 ± 10.1	1 792	LDL-C、HDL-C	SD、CV、eVIM	LDL-C 5.8 ± 2.9 HDL-C 5.9 ± 2.8	主要不良心脑血管事件	[6]
2018	美国	MI患者	2年	58.0 ± 9.0	4 976	LDL-C、HDL-C、载脂蛋白B	SD、ASV	5次	主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)	[17]
2017	韩国	无MI和中风病史的参与者	8.3年	46.8 ± 13.2	3 656 648	TC	CV、SD、VIM	3 ~ 6次	全因死亡率、MI、脑卒中	[18]
2016	新加坡	ST段抬高型心肌梗死成年患者	5年	54.1 ± 9.3	130	LDL-C、HDL-C	CV、eVIM	≥ 3次	MACE	[19]

1.3 血脂波动性的影响因素

他汀类药物的降脂治疗在心血管疾病中的益处已被充分证实。在一项由美国 Pfizer 公司赞助的

TNT 试验发现,与接受 10 mg/d 的阿托伐他汀治疗组相比,80 mg/d 的阿托伐他汀治疗组 LDL-C 的 SD 和 ASV 显著降低^[5]。HSU 等^[20]研究发现,他汀类或贝特

类降脂药与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者 LDL-C 的 SD 显著相关, 但该研究未纳入降脂药治疗的持续时间、剂量策略等因素; 在实际临床应用中, 不同的他汀类药物和剂量对 LDL-C 波动性存在显著的个体差异。KARLSON 等^[21]对接受不同他汀类药物 (阿托伐他汀 10 ~ 80 mg、瑞舒伐他汀 5 ~ 40 mg 或辛伐他汀 10 ~ 80 mg) 治疗的患者进行 LDL-C 波动性的评价, 结果发现这 3 种药物对 LDL-C 较基线的平均降低的 SD 范围在 12.8% ~ 17.9%, 这强调监测患者对治疗反应的必要性。实际上, LDL-C 波动性还可作为判断病人服药依从性的方法^[22]。

此外, 血脂的波动还受饮食、季节和体质量指数的变化等因素的影响^[23]。例如, 受试者的禁食时间、进食内容和进食时间等会影响血脂波动性。一般正常进食后, 空腹和餐后最大 TG 浓度的平均变化为 0.3 ~ 0.5 mmol/L^[24], 而 YANG 等发现餐后血脂浓度的变化总体相对较小, 但以餐后 TG 变化幅度最高, 约为 0.21 mmol/L^[25]。LDL-C 和 HDL-C 水平变化还与季节密切相关, 冬季的变化水平较高, 夏季较低^[26]; 也有研究表明, TC 波动性与体质量指数波动性呈正相关^[27]。由此可见, 未来在制定血脂波动性的最佳测量策略时应考虑控制多种因素的影响。

2 血脂波动性与 CVD

CVD 是指心脏或血管的疾病, 又称循环系统疾病, 包括冠心病、高血压、脑卒中、外周动脉疾病等。血脂波动性与 CVD 的研究通常采用前瞻性队列研究、回顾性或横断面研究等分析相关性。此外, 制定评分表及方程式分析血脂与 CVD 相关性也是当下常用的方法, 然而, 鲜有大型的随机对照研究去解释其血脂波动性在 CVD 的发生、发展中的作用。

2.1 血脂波动性与心血管事件

冠心病是目前发病率和死亡率最高的 CVD, 其发展过程受多种代谢因素影响。脂质代谢紊乱是重要因素之一, 目前临床更多地强调把血脂控制在平均范围即可, 忽略了血脂异常波动所带来的影响。先前的研究发现, 高 TC 波动性是不良心血管事件的独立预测因子^[18]; 在为期 24 年随访的 Framingham 心脏研究队列中, 计算 12 年 (2 年/次) 的测量数据中 TC 的波动性, 结果显示 TC 波动性与男

性的全因死亡率和男女的心血管事件呈正相关^[28]; ROH 等^[29]在研究中证实 TC 高波动性与房颤风险增加有关; 然而, 伊朗地区的一项研究显示, TC 的波动性与心血管疾病的发病率无关^[11]; 上述结果差异可能与研究人群的种族和模型分析办法存在差异有关。一项随访 4.9 年的研究发现, 空腹状态下 HDL-C 和 TG 的 SD、CV、VIM 可以有效预测心血管事件和中风, 但 HDL-C 的波动性并不能预测糖尿病事件^[4]。LEE 等^[6]研究发现, LDL-C 的 VIM 每增加 1-SD, 冠状动脉和心血管事件的风险分别增加 9% 和 7%; 一项对 130 例 ST 段抬高型心肌梗死患者的 5 年随访研究显示, LDL-C 和 HDL-C 的访视波动性每增加 0.01 的 $\hat{c}VIM$, 发生长期 MACE 的风险就增加 3.4% [$\hat{H}R=1.034$ (95% CI: 1.004, 1.065)] 和 6.8% [$\hat{H}R=1.068$ (95% CI: 1.003, 1.137)]^[19]。此外, 在一项共 9 752 例冠心病患者的 TNT 试验中, LDL-C 波动性较高, 可增加稳定型冠状动脉疾病患者 10% ~ 20% 的心血管事件, 并独立于他汀类药物剂量、治疗依从性和达到 LDL-C 治疗水平^[5]。TAKENOUCI 等^[30]报告称, LDL-C 波动性的前四分位数与颈动脉内中膜厚度增加约 10% 相关, LDL-C 波动性与血糖控制水平无关。左心室舒张功能障碍 (left ventricular diastolic dysfunction, LVDD) 作为糖尿病心肌病的早期征象, 是导致心力衰竭的风险因素之一。韩国一项队列研究^[31]显示, LDL-C 和载脂蛋白 B 的波动性是 LVDD 发展的危险因素, 独立于性别和使用他汀类药物。

目前, 血脂波动性在心血管疾病中的潜在机制仍缺乏实际证据。有研究发现, 间歇性高脂血症比持续性更容易诱发动脉粥样硬化, TC 增加会促进细胞免疫机制, 活化巨噬细胞引起的斑块不稳定^[32]; 此外, TC 的高度可变性会导致冠状动脉斑块有限空间内胆固醇的重复结晶和溶解过程; 另一种可解释的是, LDL-C 波动性通过抑制动脉粥样硬化的脂质流出导致的斑块体积膨胀, 促进亚临床缺血和心脏损伤, 这是心力衰竭的重要机制之一^[17]。降脂药物的停用会导致暂时性高脂血症, 消除有益的多效性作用如斑块稳定、抗炎和抗氧化作用以及内皮功能改善而诱发反弹现象, 从而影响心室重塑和功能障碍, 增加心血管事件风险^[33]。

2.2 血脂波动性与脑血管疾病

脑血管疾病是目前致残率、致死率较高的一类

疾病。韩国的大规模队列研究^[18,27]报道了高TC波动性与脑卒中风险增加有关,但该研究尚未探讨其在不同亚型脑卒中的风险中是否存在差异,其他指标(LDL-C、HDL-C和TG)的波动性与中风风险之间的关系仍然未知。LEE等^[34]对2 930 816例健康受试者进行中位5.5年随访中发现,高TC波动性可直接预测全因性痴呆、阿尔茨海默病和血管性痴呆等脑血管疾病,且存在一定的剂量反应关系。一项普伐他汀在高危老年人中的前瞻性研究分析^[35]认为,采用神经影像学和认知功能测试发现更高的访视LDL-C波动性与较低的认知能力、较低的脑血流量和更大的白质高密度负荷相关,与平均LDL-C水平和他汀治疗无关。一项中国的研究^[36]显示,与最低四分位相比,HDL-C和LDL-C的最高四分位受试者发生脑卒中的风险分别增加18% [$\hat{H}R=1.18$ (95% CI: 1.00, 1.39)]和117% [$\hat{H}R=2.17$ (95% CI: 1.25, 3.75)],需要注意的是,该研究并未观察到TC和TG波动性与脑卒中的显著关联,这与国外的研究不一致,这可能是由于种族差异造成。HUANG等^[8]对中国4 995例高血压患者进行平均4.2年的随访,发现TC和LDL-C的CV、ASV和VIM与缺血性卒中的高风险相关,但该研究只在3年内测量了3次血脂,加上选取的对象为高血压患者,因此可能存在一定的选择偏倚。

血脂波动性与脑卒中发展的联系机制尚未阐明,可能与血脂波动性较高的个体常伴有心血管危险因素,如吸烟、肥胖、代谢综合征等有关^[4]。此外,血脂水平及波动性与一些负责血脂代谢的基因位点有关,如miR-208 rs10136106、APOA5 rs662799和APOA5 rs2266788^[37-38]。其次,较高的残余胆固醇、LDL-C波动性与较低的脑血流量和较高的白质高密度负荷有关^[35]。再次,血脂波动可能会增加斑块破裂的脆弱性,最终导致缺血性中风风险增加^[5]。以上的研究提示脂质参数的波动性可能为未来的脑血管疾病分层提供信息,未来需要进一步确定哪种血脂的可变性是最合适的。

2.3 血脂波动性与糖尿病

临床对DM诊治和危险因素的管理方法较为有限,目前关于血脂波动性与DM的相关性研究仍不够充分,部分结论缺乏一致性。HAN等^[39]采用交叉滞后路径分析对3 325例受试者进行了血脂与胰岛

素抵抗关系的纵向评估,证实TG和HDL-C的变化与胰岛素抵抗之间存在单向因果关系,其可能先于胰岛素抵抗的变化。一项约280万人的韩国队列研究^[40]表明,与最低十分位数相比,TC波动性的最高十分位数增加患DM的风险约14% [$\hat{H}R=1.139$, (95% CI: 1.116, 1.163)]。SUN等^[41]研究发现TG的波动性以及TG和HDL-C的变化轨迹与未来发生T2DM的概率显著相关,在排除DM前期个体后,这些关联依旧没有受到影响。LEE等^[42]的研究发现,高HDL-C波动性与患DM风险独立相关,并与低HDL-C水平产生叠加效应。相反的是,在一项中国农村的研究中,ZHANG等^[43]并未观察到HDL-C浓度升高与T2DM概率之间存在密切关联。因此,HDL-C的波动性与发生T2DM风险的关系还需更多的证据进一步证实。

虽然没有直接证据证实血脂波动性与DM的发生有关,但DM往往伴有血脂异常。血脂异常是DM发展成动脉粥样硬化和心血管疾病等并发症的主因,影响60%~70%的DM患者,增加其全因死亡率和心血管疾病的发生^[44]。目前,血脂波动性对DM影响的研究较少,一项对中国台湾地区10 583例DM患者为期6.4年的随访研究发现^[9],HDL-C、LDL-C、TC的CV每增加10%,全因死亡的风险比分别为 $\hat{H}R=1.30$ (95% CI: 1.22, 1.37)、 $\hat{H}R=1.05$ (95% CI: 1.01, 1.09)、 $\hat{H}R=1.10$ (95% CI: 1.03, 1.16)。另一项关于DM患者的研究表明,TG高CV组是DM发生MACE的独立风险预测因子^[10]。由于两项研究的纳入的人群数均较小,血脂波动性对DM的影响及结局事件的预测还需要更多的研究进行证实。

3 总结

以上研究证实血脂波动性是具有预后价值的生物标志物,这进一步提示应以管理血脂的绝对水平和减少波动为目标的治疗策略,可以预防和治疗CVD。尽管多项研究已证明血脂波动性的潜在价值,然而,脂质波动性导致的CVD的病理机制尚未明确。内皮功能障碍、氧化应激和炎症过程可能起到部分作用,因为这些是代谢功能障碍引起的多种疾病的关键病理机制。其次,目前仍缺乏强有力的证据证实血脂波动与CVD的因果关系、对于血脂波动性较为理想的统计指标也尚无

统一的标准, 不同的研究进行血脂测量的次数和时间也可能存在差异; 受生活方式、降脂药物的变化等多重因素的影响, 降低血脂波动性的最佳办法和个体化的治疗目标也尚未明确, 仍缺乏较为全面的研究证实。因此, 未来应更深入地开展大规模的、多中心的前瞻性队列研究以及随机对照实验。

参 考 文 献 :

- [1] GOLDSTEIN J L, BROWN M S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins[J]. *Cell*, 2015, 161(1): 161-172.
- [2] WAN E Y F, YU E Y T, CHIN W Y, et al. Greater variability in lipid measurements associated with cardiovascular disease and mortality: a 10-year diabetes cohort study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(10): 1777-1788.
- [3] ITTERMANN T, DÖRR M, MARKUS M R P, et al. Variability of biomarkers used for the classification of metabolic syndrome: a repeated measurements study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(7): 1693-1702.
- [4] WATERS D D, BANGALORE S, FAYYAD R, et al. Visit-to-visit variability of lipid measurements as predictors of cardiovascular events[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(2): 356-366.
- [5] BANGALORE S, BREAZNA A, DEMICCO D A, et al. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(15): 1539-1548.
- [6] LEE E Y, YANG Y, KIM H S, et al. Effect of visit-to-visit LDL-, HDL-, and non-HDL-cholesterol variability on mortality and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 279: 1-9.
- [7] MATSUOKA-UCHIYAMA N, UCHIDA H A, OKAMOTO S, et al. The association of postprandial triglyceride variability with renal dysfunction and microalbuminuria in patients with type 2 diabetic mellitus: a retrospective and observational study[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 3157841.
- [8] HUANG Y Q, LIU L, LIU X C, et al. The association of blood lipid parameters variability with ischemic stroke in hypertensive patients[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(5): 1521-1532.
- [9] WANG M C, LI C I, LIU C S, et al. Effect of blood lipid variability on mortality in patients with type 2 diabetes: a large single-center cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 228.
- [10] KOH S M, CHUNG S H, YUM Y J, et al. Comparison of the effects of triglyceride variability and exposure estimate on clinical prognosis in diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 245.
- [11] MASROURI S, CHERAGHI L, DERAVIDI N, et al. Mean versus variability of lipid measurements over 6 years and incident cardiovascular events: More than a decade follow-up[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1065528.
- [12] LI S T, HOU L Y, ZHU S Y, et al. Lipid variability and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: a systematic review and Meta-Analysis of cohort studies[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2450.
- [13] MANEMANN S M, BIELINSKI S J, MOSER E D, et al. Variability in lipid levels and risk for cardiovascular disease: an electronic health record-based population cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(5): e027639.
- [14] LEE S R, CHOI E K, HAN K D, et al. Effect of the variability of blood pressure, glucose level, total cholesterol level, and body mass index on the risk of atrial fibrillation in a healthy population[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(1): 12-19.
- [15] LIU X X, WU S L, SONG Q F, et al. Visit-to-visit variability of lipid measurements and the risk of myocardial infarction and all-cause mortality: a prospective cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 312: 110-116.
- [16] KALANI R, BARTZ T M, SUCHY-DICEY A, et al. Cholesterol variability and cranial magnetic resonance imaging findings in older adults: the cardiovascular health study[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 69-74.
- [17] CLARK D 3rd, NICHOLLS S J, ST JOHN J, et al. Visit-to-visit cholesterol variability correlates with coronary atheroma progression and clinical outcomes[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(27): 2551-2558.
- [18] KIM M K, HAN K, KIM H S, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(48): 3560-3566.
- [19] BOEY E, GAY G M W, POH K K, et al. 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[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 86-92.
- [20] HSU W H, LAI C W, CHEN S C, et al. Greater low-density lipoprotein cholesterol variability increases the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(9): 918-925.
- [21] KARLSON B W, WIKLUND O, PALMER M K, et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from Voyager[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(4): 212-217.
- [22] MANN D M, GLAZER N L, WINTER M, et al. A pilot study identifying statin nonadherence with visit-to-visit variability of low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10): 1437-1442.
- [23] 谭琼琼, 杨丽, 朱玲棣, 等. 个体化减重干预对肥胖合并T2DM患者体质量指数、糖脂代谢的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(9): 84-90.
- [24] LANGSTED A, FREIBERG J J, NORDESTGAARD B G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food

- intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction[J]. *Circulation*, 2008, 118(20): 2047-2056.
- [25] YANG D G, CAI Q, QI X L, et al. Postprandial lipid concentrations and daytime biological variation of lipids in a healthy Chinese population[J]. *Ann Lab Med*, 2018, 38(5): 431-439.
- [26] COROZZOLA W, ZAGO V H S, MARSON F A L, et al. Associations of plasma lipids, lipoproteins, and cardiovascular outcomes with climatic variations in a large Brazilian population of Campinas, São Paulo state: an eight-year study[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(10): e11035.
- [27] KIM M K, HAN K, PARK Y M, et al. Associations of variability in blood pressure, glucose and cholesterol concentrations, and body mass index with mortality and cardiovascular outcomes in the general population[J]. *Circulation*, 2018, 138(23): 2627-2637.
- [28] KREGER B E, ODELL P M, D'AGOSTINO R B, et al. Long-term intraindividual cholesterol variability: natural course and adverse impact on morbidity and mortality--the Framingham Study[J]. *Am Heart J*, 1994, 127(6): 1607-1614.
- [29] ROH E, CHUNG H S, LEE J S, et al. Total cholesterol variability and risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0215687.
- [30] TAKENOUCI A, TSUBOI A, KITAOKA K, et al. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability is an independent determinant of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(4): 310-316.
- [31] PARK J, KANG M, AHN J, et al. Mean and variability of lipid measurements and risk for development of subclinical left ventricular diastolic dysfunction[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 286-296.
- [32] CHEN H, REN J Y, XING Y, et al. Short-term withdrawal of simvastatin induces endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a dose-response effect dependent on endothelial nitric oxide synthase[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 131(3): 313-320.
- [33] HEESCHEN C, HAMM C W, LAUFS U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1446-1452.
- [34] LEE S H, HAN K, CHO H, et al. Variability in metabolic parameters and risk of dementia: a nationwide population-based study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 110.
- [35] SMIT R A J, TROMPET S, SABAYAN B, et al. Higher visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability is associated with lower cognitive performance, lower cerebral blood flow, and greater white matter hyperintensity load in older subjects[J]. *Circulation*, 2016, 134(3): 212-221.
- [36] WANG A X, LI H B, YUAN J H, et al. Visit-to-visit variability of lipids measurements and the risk of stroke and stroke types: a prospective cohort study[J]. *J Stroke*, 2020, 22(1): 119-129.
- [37] 刘潮, 罗艳萍, 谷婷婷, 等. 广西人群 microRNA-208 基因多态性分布特征及与血脂的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(4): 46-50.
- [38] PARK J B, SHIN E, LEE J E, et al. Genetic determinants of visit-to-visit lipid variability: genome-wide association study in statin-naïve Korean population[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 811657.
- [39] HAN T S, CHENG Y, TIAN S, et al. Changes in triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol may precede peripheral insulin resistance, with 2-h insulin partially mediating this unidirectional relationship: a prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 154.
- [40] RHEE E J, HAN K, KO S H, et al. Increased risk for diabetes development in subjects with large variation in total cholesterol levels in 2, 827, 950 Koreans: a nationwide population-based study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176615.
- [41] SUN Q, LIU J C, WU L, et al. Associations of visit-to-visit variabilities and trajectories of serum lipids with the future probability of type 2 diabetes mellitus[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 168.
- [42] LEE S H, KIM H S, PARK Y M, et al. HDL-cholesterol, its variability, and the risk of diabetes: a nationwide population-based study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5633-5641.
- [43] ZHANG M, ZHOU J M, LIU Y, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus associated with plasma lipid levels: the rural Chinese cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 135: 150-157.
- [44] PARHOFER K G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5): 353-362.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张迷磊, 戴霞, 杨琼, 等. 血脂波动性与心血管疾病的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(1): 65-71.

Cite this article as: ZHANG M L, DAI X, YANG Q, et al. Research progress of the correlation between lipid variability and cardiovascular diseases[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(1): 65-71.