

冠状动脉粥样硬化性心脏病与甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的 比值之间的关系，孟德尔随机化分析

窦开鑫 周鑫 钱成 钟毅 (通讯作者)

西南医科大学附属医院心血管内科 四川 泸州 646000

【摘要】：背景：甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇（TG/HDL-C）比值作为一种新的胰岛素抵抗标志物，近年来被报道与冠状动脉疾病的发生有关。然而，目前尚无临床随机对照研究表明 TG/HDL-C 比值是否影响冠心病以及如何影响冠心病。目的：本研究探讨 TG/HDL-C 比值与冠心病的关系。方法：数据是来自英国生物样本库，基因工具是来自网址 GWAS catalog。我们使用的分析方法包括逆方差加权法、加权中位数法、MR Egger 法、简单模式法、加权模式法、MR-多能性残差法和离群值检测（PRESSO），并采用 Cochran's Q 检验、leave one out 分析、漏斗图、MR-Egger 截距分析等方法评估结果是否可靠。结果：逆方差加权法显示随着甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的比值升高，冠心病的患病也随之增高（OR 值为 1.196，95%置信区间为 1.081-1.324），并且此结果已通过敏感性分析检验。多变量孟德尔随机化分析显示甘油三酯与胆固醇比值的升高独立于糖尿病影响冠心病的患病风险（OR 值为 1.2936，95%置信区间为 1.2233-1.3680），双向孟德尔随机化分析显示冠心病不会影响甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的比值。讨论：这项研究为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的比值提高冠心病患病风险这一结论提供了证据。

【关键词】：孟德尔随机化分析；冠状动脉粥样硬化性心脏病；2 型糖尿病；甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的比值

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.022

1 介绍

根据世界卫生组织（WHO）的数据，冠心病已成为全球头号致死疾病，占全球总死亡人数的 13%。2021 年，冠心病导致的死亡人数较之前增加了 270 万，达到 910 万^[1]。动脉粥样硬化是冠心病的病理基础，其可能的发病机制包括内皮细胞损伤、炎症反应、氧化应激、糖脂代谢紊乱以及血栓形成^[2]。在这些可能的机制中，糖脂代谢紊乱发挥着重要作用。大量临床证据表明，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）与冠心病之间存在密切关联^[3]。他汀类药物是降低低密度脂蛋白胆固醇水平的主要药物。实践已证实，积极降低低密度脂蛋白胆固醇水平能改善心血管疾病的预后^[4]。然而，即便低密度脂蛋白胆固醇水平维持在有效控制范围内，部分患者仍面临心血管疾病事件的风险^[5]。因此，甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇（TG/HDL-C）比值（作为胰岛素抵抗的替代标志物）已成为评估冠心病风险的新型预测指标^[6]。

一些临床研究表明，心血管疾病风险会随甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的（TG/HDL-C）比值的升高而增加^{[7][8]}。然而，目前尚缺乏相应的临床随机对照研究以证实 TG/HDL-C 比值可独立影响冠心病风险。此外，观察性研究的结果会受到低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、体重指数（BMI）、糖尿病、吸烟等混杂因素的干扰，进而产生偏倚^[2]。因此，我们采用孟德尔随机化分析作为研究方法，该方法可近似模拟临床随机对照研究，从而减少偏倚。

孟德尔随机化分析是一种基于全基因组测序数据的新颖流行病学研究方法，该方法以单核苷酸多态性（SNP）作为工具变量，进而揭示变量间的因果关系。与队列研究等观察性研

究相比，孟德尔随机化分析中的暴露因素在个体出生前即已确定，受反向因果关系和混杂因素的影响较小，因此能有效减少偏倚。基于此，本研究采用两样本孟德尔随机化分析，探究甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇（TG/HDL-C）比值与冠心病风险之间的关联；同时，通过多样本孟德尔随机化分析，研究 TG/HDL-C 比值及 2 型糖尿病对冠心病的影响。

2 方法

2.1 实验设计

孟德尔随机化（MR）分析需满足三项核心假设：

（1）关联性假设：工具变量与暴露因素之间存在强且稳定的相关性。即所选的遗传变异（如单核苷酸多态性 SNP）需能可靠地反映暴露因素的水平变化，这是确保工具变量有效的基础。

（2）独立性假设：工具变量与其他混杂因素无关联。也就是说，作为工具变量的遗传变异，不应与可能影响研究结局的其他因素存在统计学关联，以此排除混杂因素对因果推断的干扰。

（3）排他性假设：遗传因素仅能通过暴露因素影响研究结局，而不能通过其他途径直接或间接影响结局。即工具变量（遗传变异）对结局的作用路径是“遗传变异→暴露因素→结局”的单一通路，不存在不经过暴露因素而直接作用于结局的“旁路效应”，这是保证因果关系特异性的关键。

本研究设计主要包含三个核心部分：

（1）筛选适宜的遗传工具变量：即从全基因组数据中筛选出与暴露因素（如 TG/HDL-C 比值）存在强关联、且符合孟

德尔随机化 (MR) 核心假设的遗传变异 (如单核苷酸多态性 SNP), 这是确保后续 MR 分析有效性的前提。

(2) 采用两样本、多样本 MR 分析因果效应: 通过两样本 MR 分析明确暴露因素 (TG/HDL-C 比值) 与结局 (冠心病风险) 之间的因果关系; 同时借助多样本 MR 分析, 进一步探究多个暴露因素 (如 TG/HDL-C 比值与 2 型糖尿病) 对同一结局 (冠心病风险) 的综合因果效应。

(3) 通过敏感性分析验证 MR 结果的可靠性: 敏感性分析是 MR 研究中评估结果稳健性的关键步骤, 通常包括工具变量强度检验、水平多效性检验、异质性检验等, 通过这些分析排除潜在偏倚 (如弱工具变量影响、遗传变异的旁路效应等), 确保最终因果推断结果的可信度。

2.2 数据来源

暴露数据

甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值

本研究的暴露因素之一定义为血清中甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇 (TG/HDL-C) 的比值。为确定该暴露因素的遗传工具变量, 研究人员在英国生物样本库 (UK Biobank) 中, 对 402,398 名欧洲人群的 TG/HDL-C 比值开展了全基因组关联研究 (GWAS), 最终筛选出 369 个独立的单核苷酸多态性 (SNP) [6]。相关详细信息详见补充表 S1。

2 型糖尿病

因为甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的比值常被认为是反映胰岛素抵抗的相关指标, 故甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇的比值可能是通过糖尿病来影响冠心病, 所以为了排除此种可能性, 我们将本研究的另一暴露因素为 2 型糖尿病。研究采用了芬兰基因库 (FinnGen) 数据库 (r10.finnngen.fi) 的数据, 该数据库包含 21,306,157 个单核苷酸多态性 (SNP), 样本量为 400,197 例。相关详细信息详见补充表 S1。

结局数据

本研究的结局指标定义为广义冠心病 (涵盖心肌梗死、急性冠脉综合征、慢性稳定型心绞痛或冠状动脉狭窄 >50% 的情况)。结局指标数据来源于 “冠心病全基因组复制与荟萃分析联合冠心病研究” (CARDIoGRAMplusC4D) 协作组队列。该队列研究整合了 48 项研究的数据, 共纳入 60,801 例病例 (即确诊广义冠心病的患者) 和 123,504 例对照 (即未患广义冠心病的人群); 其中, 77% 的病例为欧洲血统, 19% 的病例为亚洲血统, 另有少量病例为非洲裔美国人和西班牙裔血统 [10]。

2.3 遗传工具变量的筛选

遗传工具变量通过以下步骤筛选:

(1) 所选单核苷酸多态性 (SNPs) 需与暴露因素存在强关联 ($p < 5 \times 10^{-8}$)。

(2) 基于连锁不平衡对 SNPs 进行聚类 ($r^2 < 0.001$, 碱基对长度=10000)。

(3) 剔除回文序列型和重复型 SNPs; (4) 通过连锁不平衡性状统一资源定位符 (LD trait URL) 剔除与结局指标及混杂因素相关的 SNPs。

2.4 统计分析

两样本孟德尔随机化分析

我们采用孟德尔随机化 (MR) 的 Egger 法、加权中位数法、逆方差加权法、简单模式法及加权模式法进行分析, 其中逆方差加权法为主要分析方法——该方法具有最高的统计效能, 且是效率最优的分析方法 [10]。

通过 MR-Egger 截距分析评估多效性: 若截距不为零, 则存在水平多效性, 此时孟德尔随机化 (MR) 的基本假设会被违背。我们采用 Cochran's Q 检验评估异质性, 并使用孟德尔随机化多效性残差和异常值 (PRESSO) 方法识别导致偏倚的单核苷酸多态性 (SNPs) [10]。

多变量孟德尔随机化分析

我们采用多变量孟德尔随机化方法分析多个遗传工具变量。尽管工具变量可能与多个风险因素相关, 但它们必须满足等效的工具变量假设 [11]。因此, 我们通过该方法将甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes) 的工具变量相结合, 分析它们对冠心病的影响。

双向孟德尔随机化分析

我们采用双向孟德尔随机化分析, 旨在明确以下问题: 是冠心病对甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 存在影响, 还是二者间的关联由潜在混杂因素所致。

所有分析均使用 R 统计软件 4.0.1 版本, 并借助 TwoSample MR 包完成 [12]。

3 结果

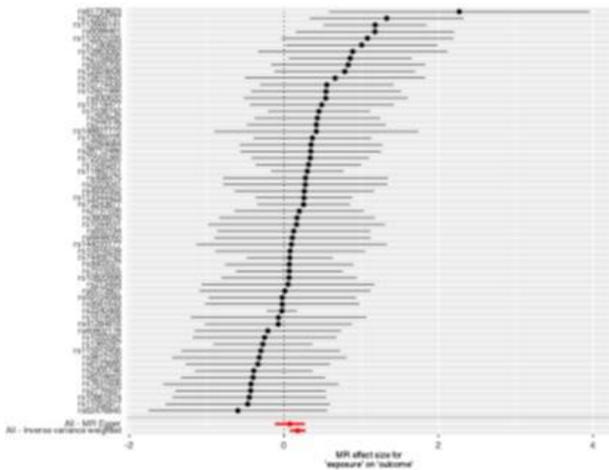
3.1 双样本孟德尔随机化分析

我们最终共筛选出 77 个单核苷酸多态性 (SNPs), 我们通过计算每个 SNP 的条件 F 统计量 (conditional F statistic) 来体现其相应关联性, 且所选所有 SNP 的 F 统计量均 ≥ 10 。逆方差加权 (IVW) 分析结果显示, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 会增加冠心病 (CHD) 的发病风险 (OR=1.196; 95% 置信区间: 1.081-1.324; P 值=0.0006)。并且通过 MR-PRESSO 检验, 未发现甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠心病风险间存在异常值, 以及孟德尔随机化 Egger (MR-Egger) 回归分析未检测到方向性多效性和 Cochran's Q 统计量分析未发现异质性。上述关于甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值对冠心病影响的散点图 (scatter plot) 和逐一剔除分析图 (leave-one-out plot) 详见补充材料。

表1 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 对冠心病 (CHD) 风险影响的单变量孟德尔随机化 (MR) 分析结果

结局	N SNP	方法	OR(95%CI)	P 值	Q 检验
冠心病	61	IVW	1.196(1.081-1.324)	0.0005	64.205
		MR Egger	1.081(0.891-1.312)	0.4337	62.676
		Weighted median	1.075(0.929-1.246)	0.3316	
		Simple mode	1.215(0.863-1.710)	0.27	
		Weighted mode	1.033(0.863-1.237)	0.7219	

图像 1



甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 对冠心病 (CHD) 影响的森林图

3.2 多变量孟德尔随机化分析

在调整甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 与 2 型糖尿病 (效应的多变量孟德尔随机化 (MR) 分析中, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠心病 (CHD) 之间仍存在显著的正相关。多变量调整后的 OR 为 1.294 (95% 置信区间 95%CI: 1.223-1.368; P 值: 1.784073×10^{-9})。

表2 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 与 2 型糖尿病对冠心病风险影响的多变量孟德尔随机化 (MR) 分析结果

暴露	结果	SNPs	方法	OR(95%CI)	P 值
甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值	冠心病	193	IVW	1.2936 (1.2233-1.3680)	1.78E-19
2 型糖尿病	冠心病	150	IVW	1.065 (1.0190-1.1133)	0.0052038

暴露	结果	SNPs	方法	OR(95%CI)	P 值
甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值	冠心病	193	IVW	1.2936 (1.2233-1.3680)	1.78E-19
2 型糖尿病	冠心病	150	IVW	1.065 (1.0190-1.1133)	0.0052038

3.3 双向孟德尔随机化 (MR) 分析

冠心病 (CHD) 对甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 的影响。

逆方差加权法 (IVW) 分析结果显示, 冠心病对甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 影响无统计学意义 (OR=0.997; 95%CI: 0.964-1.032; P 值=0.872)。

表3 冠心病对对甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 的双向孟德尔随机化分析结果

暴露	NSNP	方法	OR	P 值
冠心病	31	IVW	0.9972(0.9637-1.0319)	0.8717
		MR Egger	0.8954(0.8271-0.9694)	0.0108
		Weighted median	0.9764(0.9560-0.9972)	0.0266

4 讨论

本研究表明, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 对冠心病 (CHD) 风险存在正向影响。在通过多变量孟德尔随机化 (MR) 分析调整 2 型糖尿病 (type 2 diabetes) 的影响后, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠心病之间的显著正向关联仍持续存在。此外, 双向孟德尔随机化 (MR) 分析结果显示, 冠心病对甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值无统计学显著影响。

既往队列研究和荟萃分析表明, 基线时甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 越高, 冠心病 (CHD) 发病风险越高。例如: 一项荟萃分析纳入 13 篇文献, 结果显示: 与基线 TG/HDL-C 比值处于最低分组的人群相比, 处于最高分组人群的心血管疾病 (CVD) 风险比 (HR) 为 1.43 (95%CI: 1.26-1.62), 异质性检验 $I^2=72.9\%$, 异质性 P 值 <0.001 ; 若按 TG/HDL-C 比值连续变量分析, 该比值每增加 1 个单位, 心血管疾病风险比 (HR) 为 1.08 (95%CI: 1.04-1.12), 异质性检验 $I^2=67.0\%$, 异质性 P 值=0.028^[2]。2003 年开展的一项前瞻性队列研究纳入 926 名研究对象 (其中女性 622 名、男性 304 名), 经过 9 年随访后, 最终纳入 723 名研究对象 (女性 486 名、男

性 237 名) 进行分析。结果显示: 在调整性别、年龄、体重指数 (BMI)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、吸烟状态、阿司匹林使用情况及降压药和降脂药用药情况后, 该人群的心血管疾病风险比 (HR) 为 1.53 (95%CI: 1.11-2.11, P 值=0.010^[13])。

作为预测心血管疾病风险的标志物, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值 (TG/HDL-C ratio) 诱发冠心病的机制, 可能与胰岛素抵抗、肥胖、糖尿病、高血压及代谢综合征相关^[14]。我们通过孟德尔随机化 (MR) 分析控制了体重指数 (BMI)、代谢综合征、糖尿病、高血压等因素的影响后, 发现甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值仍对冠心病风险存在影响, 因此其发挥作用的原因可能与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗可同时促进动脉粥样硬化的发生及斑块的进展, 该机制可能涉及血脂异常、高血压与促炎状态, 还与动脉粥样硬化相关的内膜细胞层面胰岛素信号传导紊乱的影响有关^[15]。

尽管孟德尔随机化 (MR) 分析的结果可近似于随机对照试验 (RCT), 但该方法仍存在一些局限性。首先, 本研究使

用的全基因组关联研究 (GWAS) 数据均来自欧洲人群, 因此将研究结果推广至其他人群时需保持谨慎。其次, 在控制混杂因素方面, 我们仅排除了吸烟、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高血压等常见混杂因素, 这种做法可能导致水平多效性的存在。为评估该风险, 我们采用了 MR-Egger 回归分析, 结果未发现足以证明此类偏倚存在的充分证据 (P 值>0.05)。

在既往研究中, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值是心血管事件的独立预测因子, 本研究也发现该比值会增加冠心病的发病风险^[16]。对于临床医生而言, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值可作为心血管事件的预测指标, 尤其适用于低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 已达标 (达到临床治疗目标值) 的患者。

5 结论

本研究证实, 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值是增加冠心病发病风险的独立因素。尽管本研究发现冠心病不会对甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值产生影响, 但仍需通过进一步实验探究这两个事件之间的相互作用。

参考文献:

- [1] WHO. The top 10 causes of death.
- [2] Chen Y, Chang Z, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, Liu Y, Fan Z. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022 Feb; 32(2):318-329.
- [3] Guijarro C, Cosin-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May; 33 Suppl 1:25-32. English, Spanish.
- [4] Kosmas CE, Rodriguez Polanco S, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, Peña Genao E, Guzman E, Kostara CE. The Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio as a Risk Marker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Mar 1; 13(5):929..
- [5] Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Feb; 14(1):1-10.
- [6] Oliveri A, Rebernick RJ, Kuppa A, Pant A, Chen Y, Du X, Cushing KC, Bell HN, Raut C, Prabhu P, Chen VL, Halligan BD, Speliotes EK. Comprehensive genetic study of the insulin resistance marker TG:HDL-C in the UK Biobank. *Nat Genet*. 2024 Feb; 56(2):212-221.
- [7] Shao QY, Ma XT, Yang ZQ, Li QX, Wang YF, Liang J, Shen H, Liu XL, Zhou YJ, Shi DM, Wang ZJ. Prognostic significance of multiple triglycerides-derived metabolic indices in patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2022 Jun 28; 19(6):456-468.
- [8] Che B, Zhong C, Zhang R, Pu L, Zhao T, Zhang Y, Han L. Triglyceride-glucose index and triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio as potential cardiovascular disease risk factors: an analysis of UK biobank data. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Feb 16; 22(1):34.
- [10] Ren Z, Simons PIHG, Wesselius A, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Relationship between NAFLD and coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2023 Jan 1; 77(1):230-238.
- [11] Zeng L, Liang Y, Zhou R, Yang W, Chen K, He B, Qiu Y, Liu L, Zhou D, Xiao Z, Liang H, Zhang B, Li R, Yu L, Yi M, Lin X. PD-1/PD-L1 and coronary heart disease: a mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Oct 18; 11:1424770.
- [12] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, Wade KH, Haberland V, Baird D, Laurin C, Burgess S, Bowden J, Langdon R, Tan VY, Yarmolinsky J, Shihab HA, Timpson NJ, Evans DM, Relton C, Martin RM, Davey Smith G, Gaunt TR, Haycock PC. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife*. 2018 May 30; 7:e34408.

- [13] Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Dulbecco CA, Reaven GM. Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Apr; 27(4):366-373.
- [14] Mirshafiei H, Darroudi S, Ghayour-Mobarhan M, Esmacili H, AkbariRad M, Mouhebati M, Ferns GA. Altered triglyceride glucose index and fasted serum triglyceride high-density lipoprotein cholesterol ratio predict incidence of cardiovascular disease in the Mashhad cohort study. *Biofactors*. 2022 May; 48(3):643-650.
- [15] Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011 Nov 2; 14(5):575-85.
- [16] Wan K, Zhao J, Huang H, Zhang Q, Chen X, Zeng Z, Zhang L, Chen Y. The association between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and all-cause mortality in acute coronary syndrome after coronary revascularization. *PLoS One*. 2015 Apr 16; 10(4):e0123521.