

· 标准 · 指南 · 共识 ·

非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识

中国中西医结合学会检验医学专业委员会

通信作者:袁慧,首都医科大学附属北京安贞医院检验科,北京 100029, Email: 18911662931@189.cn

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管疾病是以动脉粥样硬化为病理基础的一系列疾病的总称,随着中国社会经济的发展和人口老龄化的进展,动脉粥样硬化性心血管疾病负担日益加重。近年来一些临床研究证明,包括低密度脂蛋白胆固醇在内的传统血脂指标在动脉粥样硬化性心血管疾病的风险管控方面表现出一定的局限性,血脂指标还需进一步补充完善。本共识从检验和临床两个角度系统阐述了非传统血脂指标,主要包括载脂蛋白 B 和脂蛋白 a、非高密度脂蛋白胆固醇和脂蛋白残粒及非空腹血脂。对非传统血脂指标的病理生理机制、与心血管疾病之间的关系、检测方法及性能、以及在动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中的应用进行了系统阐述,并给出了相应的临床专家指导意见。

【关键词】 血脂异常; 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 非传统血脂指标; 风险管理

基金项目: 吴阶平医学基金(320.6750.2021-06-1)

Chinese expert consensus on non-traditional blood lipid parameters to control the risks of arteriosclerotic cardiovascular disease

The Specialist Committee on Laboratory Medicine of Chinese Association of Integrative Medicine

Corresponding author: Yuan Hui, Department of Clinical Laboratory, Beijing Anzhen Hospital, Beijing 100029, Email: 18911662931@189.cn

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease is the general name of a series of diseases based on atherosclerosis. With the development of the social economy and the progress of population aging in China, the burden of atherosclerotic cardiovascular disease is increasing. However, in recent years some clinical studies have proved that the traditional blood lipid indicators, including low-density lipoprotein cholesterol, have some limitations in the risk control of atherosclerotic cardiovascular disease, and the blood lipid indicators need to be further supplemented and improved. This consensus expounds non-traditional blood lipid indexes from the perspectives of test and clinic, mainly including apolipoprotein B and lipoprotein a, non-high density lipoprotein cholesterol and lipoprotein residue, and non-fasting blood lipid. This consensus systematically expounds the pathophysiological mechanism of non-traditional blood lipid indexes, the relationship with cardiovascular disease, detection methods and performance, intervention, control and application in the state of cardiovascular disease, and gives the corresponding clinical expert suggestion.

【Key words】 Dyslipidemia; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases; Non-traditional serum lipid parameters; Risk factors control

Fund program: WU Jieping Medical Foundation (320.6750.2021-06-1)

目前各国血脂指南开始推荐非传统血脂指标作为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic

cardiovascular disease, ASCVD)防控的靶标,基于既往研究证据和临床相关性,本共识纳入了5项非传

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211130-01106

收稿日期 2021-11-30 本文编辑 韩焜

引用本文:中国中西医结合学会检验医学专业委员会.非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J].中华预防医学杂志,2022,56(4):405-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211130-01106.



统血脂指标,其中包括非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白 a [lipoprotein (a), Lp (a)]、残粒脂蛋白胆固醇(remnant lipoprotein-cholesterol, RLP-C)、非空腹血脂,以及 3 个代表性的血脂指标:氧化低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)、小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein, sdLDL)、载脂蛋白 C-III (apolipoprotein C-III, ApoC-III)。本共识系统阐述了上述指标的病理生理机制、检测方法、与 ASCVD 的关系、以及在 ASCVD 风险管理中的价值,并给出了相应的临床专家指导意见。

一、背景与目的

(一)动脉粥样硬化性心血管疾病的流行及危害

ASCVD 是以动脉粥样硬化为病理基础的一系列疾病的总称^[1],ASCVD 是导致我国人口死亡的最主要原因,其发病率和死亡率仍处于持续上升阶段^[2]。据《中国心血管健康与疾病报告 2020》报道,中国心血管病现患人数约为 3.3 亿,其中脑卒中 1 300 万,冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart diseases, CHD)1 100 万,高血压病 2.45 亿^[2-3],平均每 5 例死亡患者中有 2 例是由心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)导致^[4]。随着中国社会经济的发展,以及人口老龄化的加速,中国心血管病负担日益加重,且发病年龄提前,已成为重大的公共卫生问题^[5-6]。

(二)ASCVD 危险因素及危险等级分层

ASCVD 的主要危险因素包括:血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高是动脉粥样硬化病变形成的致病性危险因素^[7]。ASCVD 的危险因素除 LDL-C 外,还包括高血压、糖尿病、吸烟、男性和炎症物质(如 C 反应蛋白、细胞因子等),这些因素均可加速动脉粥样硬化的发展。此外,实验研究表明,编码单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)及其在单核/巨噬细胞上的受体和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)基因的激活均影响动脉粥样硬化的进程^[8]。根据血脂水平和合并危险因素情况,中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)将 ASCVD 危险等级分为低危、

中危、高危、极高危^[9]。

(三)传统血脂指标的局限性和非传统血脂指标的证据积累

降胆固醇治疗已经在临床上被广泛应用于 ASCVD 的预防和治疗,降低血清 LDL-C 水平可显著减少心血管事件发生率^[10]。然而临床研究显示即使积极降脂治疗强化 LDL-C 的管理后仍存较高 ASCVD 风险,说明仅降低 LDL-C 不能完全满足 ASCVD 风险管理^[11]。近年来,non-HDL-C、ApoB、残粒胆固醇、Lp(a)等在 ASCVD 风险评估及临床治疗中的循证证据在不断积累,受到了检验专家和临床医生的关注。2014 年美国脂质协会(National Lipid Association, NLA)在以患者为中心的血脂异常管理的建议中将非传统的脂类检测项目逐步纳入作为 ASCVD 的风险评估和治疗的靶标^[12]。但目前国内有关非传统血脂指标在临床中的应用尚未达成共识。因此,中国中西医结合学会检验分会组织国内专家,在参考相关国际指南、共识以及研究文献的基础上,结合非传统血脂指标在我国 ASCVD 人群风险管控中的应用现状,撰写了此专家共识。

(四)血脂指标的检测方法

临床实验室一般采用全自动生化分析仪检测 LDL-C 相关血脂指标的水平。近年来随着技术的不断发展,一些新型的检测仪器,逐步应用于临床为测定血脂提供了新的方法和手段,如核磁共振波谱仪(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMRS)、凝胶过滤柱高效液相色谱法(high-performance liquid chromatography with gel filtration columns, HPGFC)、动态光散射(dynamic light scattering, DLS)、离子迁移率分析(ion mobility analysis, IMA)、体积排阻色谱(size exclusion chromatography, SEC)法、电子显微镜技术等^[13]。Lp(a)的定量检测方法目前主要有超速离心法、凝胶电泳法和免疫法,目前临床实验室常用方法主要为双抗体夹心酶联免疫分析法(Sandwich ELISA)和免疫比浊法(包括散射比浊法和透射比浊法),检测抗体包括抗 Apo(a)和 ApoB100 的单或多克隆抗体^[14]。

二、非传统血脂指标在 ASCVD 风险管理中的价值(按照指标的成熟度)

(一)non-HDL-C 在 ASCVD 风险管控中的应用

non-HDL-C 是指脂蛋白中除 HDL 以外含有的所有胆固醇的总和^[15],大量研究证据表明

non-HDL-C 与 ASCVD 风险强相关,且检测结果稳定可靠等,可积极应用于 ASCVD 风险预测。目前已有国际血脂指南将 non-HDL-C 列为 ASCVD 一级和二级预防的首要目标^[16],将来或可取代 LDL-C 成为主要的 ASCVD 治疗靶标。

1. non-HDL-C 的计算

根据定义,non-HDL-C 的计算公式为:
 $\text{non-HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C}$ 。

2. non-HDL-C 与 ASCVD 的关系

作为 LDL、VLDL、IDL 以及 Lp(a) 中胆固醇含量的总称,多项大型临床研究证实,与 LDL-C 比较,non-HDL-C 对全因死亡和 ASCVD 死亡有更高的预测价值^[17]。LRCP 研究在一般人群中纳入了 4 462 例无 ASCVD 的受试者,接受平均 19 年的随访,结果显示,non-HDL-C 每升高 0.8 mmol/L,可导致心血管死亡风险在男性增加 19%,在女性增加 11%^[18]。一项前瞻性研究证明,在 LDL-C < 2.6 mmol/L 的人群中,non-HDL-C > 3.4 mmol/L 的人群发生 CHD 的风险显著增加^[19]。2019 年一项多中心研究分析了来自 19 个国家、44 个队列、共 524 444 例无 CVD 的一般人群数据,主要复合终点之一是 ASCVD,中位随访时间为 13.5 年。结果发现,未来 30 年 CVD 事件发生率随着 non-HDL-C 升高而升高(non-HDL-C < 2.6 mmol/L 时,男性 12.8%,女性 7.7%;non-HDL-C ≥ 5.7 mmol/L,男性 43.6%,女性 33.7%)^[20]。

研究表明 non-HDL-C 与心血管事件同样存在明显的正相关性,且较 LDL-C 的相关性更为显著^[21]。研究还指出虽然 LDL-C 和 non-HDL-C 均与心血管事件风险相关,但对 LDL-C 和 non-HDL-C 的风险评估显示,仅 non-HDL-C 与主要心血管事件风险显著相关^[22]。一项荟萃分析显示,在 LDL-C 已达标的患者中,non-HDL-C ≥ 3.4 mmol/L 的患者比 non-HDL-C < 3.4 mmol/L 的患者患心血管事件的风险增加 32%。然而,在 non-HDL-C 已达标的患者中,LDL-C ≥ 2.6 mmol/L 的患者与 LDL-C < 2.6 mmol/L 的患者相比心血管风险并未明显增加。因此,对于 LDL-C < 2.6 mmol/L 的患者,当 non-HDL-C ≥ 3.4 mmol/L 时发生 CVD 的风险更高^[24]。根据中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)推荐:临床上诊断为 ASCVD[包括急性冠状动脉综合征、稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、血运重建术后、缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化等]的患者均可视为极高危人群。此类

LDL-C 基线在目标值范围内的患者,LDL-C 仍应再降低 30%(I 类推荐,A 级证据)^[9]。

在糖尿病患者中,脂代谢异常显著增加 CVD 风险,更常表现为 LDL-C 和 non-HDL-C 水平不一致,特别是 TG > 1.7 mmol/L 时 non-HDL-C 升高的患者多于 LDL-C 升高的患者^[23]。一项预测 2 型糖尿病患者围术期心肌损伤的研究表明,在经皮冠状动脉介入手术后,HbA1c ≥ 7% 的患者,non-HDL-C 升高会增加围术期心肌损伤的风险,而与 LDL-C 无明显相关性^[24]。non-HDL-C ≥ 3.4 mmol/L 的患者比 non-HDL-C < 2.6 mmol/L 的患者 ASCVD 风险显著增加。

3. non-HDL-C 在 ASCVD 风险管理中的应用

降低 LDL-C 的药物同样可以降低 non-HDL-C,其中他汀类药物可使 non-HDL-C 降低 15%~51%,与 LDL-C 的降低幅度相当,non-HDL-C 的降低可直接降低 ASCVD 的风险^[25]。一项荟萃分析结果显示,non-HDL-C 每降低 1 mmol/L,ASCVD 的风险降低 20%^[26]。基于大量证据支持,美国的一项专家建议推荐同时采用 LDL-C 与 non-HDL-C 作为 ASCVD 的一级预防和二级预防的首要治疗目标^[25]。2016 年中国成人血脂异常防治指南也对 non-HDL-C 的理想水平、分层标准以及治疗目标进行了推荐^[9]。两部指南中一级预防的 non-HDL-C 的理想水平均为 < 3.4 mmol/L,二级预防中应当结合患者危险分层等级进行管理,对于高危和极高危患者,两部指南推荐的目标值相同,中低危患者的目标值在中国指南中相对宽松(< 4.1 mmol/L)^[9, 25]。2019 年的欧洲血脂异常管理指南推荐对有糖尿病、TG 升高、肥胖以及 LDL-C 很低的患者,可将 non-HDL-C 作为常规检测指标,但作为治疗目标时,推荐 non-HDL-C 作为次要目标,目标值与前述两部指南一致^[27]。

4. non-HDL-C 临床专家指导意见共识

共识一:non-HDL-C 包含所有 ApoB 脂蛋白颗粒携带的胆固醇,较 LDL-C 能更全面反映致动脉粥样硬化脂蛋白胆固醇水平。

共识二:non-HDL-C 可通过计算所得、经济、稳定,non-HDL-C 尤其在肥胖、代谢综合征、糖尿病、高 TG、极低 LDL-C 患者中对 ASCVD 风险更具预测价值。

共识三:我国人群的 non-HDL-C 目标值在中低危人群是 < 4.1 mmol/L,高危 < 3.4 mmol/L,极高危 < 2.6 mmol/L;超高危人群的 non-HDL-C 目标值应 <



2.2 mmol/L。

(二) ApoB 在 ASCVD 风险管理中的应用

ApoB 作为脂蛋白受体的配体,参与脂蛋白与细胞表面脂蛋白受体的结合及其代谢过程,每个致动脉粥样硬化颗粒都含有一个 ApoB 分子。相比 LDL 中胆固醇的含量存在明显波动,因为 ApoB 不能在各脂蛋白颗粒间自由交换,ApoB 可以更准确的反映致动脉粥样硬化脂蛋白的颗粒数。

1. ApoB 代谢

ApoB 构成并稳定脂蛋白的结构,在人体脂代谢中具有重要作用。ApoB 存在 ApoB48 和 ApoB100 两种不同的形式,它们的编码基因均位于 2 号染色体 p23-25 区域。相对分子质量较大的 ApoB100 主要在肝脏中合成,是 LDL、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、Lp(a)的构成部分,参与内源性 TG、胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)的转运。相对分子质量较小的 ApoB48 在小肠合成,主要存在于乳糜微粒(chylomicron, CM)中,参与外源性 TG 的转运。正常人空腹状态下血液中 ApoB48 极少,仅为 ApoB100 的 0.1%,通常说的 ApoB 指的是 ApoB100。含 ApoB 的脂蛋白与肝细胞膜上的 LDL 受体以高亲和力结合,通过细胞膜吞饮作用内吞入细胞,脂蛋白经溶酶体酶作用,将 CE 水解成游离胆固醇和脂肪酸,甘油三酯水解成脂肪酸,ApoB 水解成氨基酸,游离胆固醇再进入胞质的代谢库,供细胞膜等膜结构利用。含 ApoB 的脂蛋白滞留动脉壁是动脉粥样硬化起始的关键事件。

2. ApoB 的检测方法

欧洲动脉硬化学会(European Atherosclerosis Society, EAS)与欧洲临床化学和实验室医学联盟(European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM)^[28-30]和美国临床化学协会(American Association for Clinical Chemistry, AACC)^[31-32]指出 ApoB 的测量应标准化,并且可以在常规临床实验室中准确、快速地测量,即使在低浓度水平下,ApoB 可以比 LDL-C 和 non-HDL-C 更准确和精确地测量。免疫透射比浊法是目前最常用的方法,简单快速,可以自动化批量分析。校准血清定值的可靠性是 ApoB 准确测定的基本保证。随着 IFCC/WHO SP3 参考材料的开发和全球应用,实现了 ApoB 测量的标准化^[27]。国际临床化学和检验医学联合会(International Federation of Clinical

Chemists, IFCC)近期引入的基于液相色谱-串联质谱(liquid chromatograph-mass spectrometer, LC-MS)的 ApoB100 定量作为候选参考方法,有可能进一步提高实验室间的可比性和测量的标准化。LC-MS 的另一个优点是它可以在一次测定中同时(多重)测量多种载脂蛋白,从而可以在患者的血液样本中获得完整的载脂蛋白谱,这可能有助于发现诊断线索[例如,载脂蛋白 C-II (apolipoprotein C-II, ApoC-II)缺陷或 ApoC-III 升高],为实现精准的靶向治疗提供更确凿的证据^[33]。

ApoB 测量无需空腹。除 III 型高脂蛋白血症(异常 β 脂蛋白血症)以外,与 VLDL 颗粒相比,CM 及其残粒非常少,即使在餐后,健康个体中 CM-ApoB48 颗粒的数量通常小于 1%,而 VLDL-ApoB100 颗粒的数量不到 LDL-ApoB100 颗粒数量的 10%^[31]。因此,即使 CM 的数量增加 5 到 10 倍,总 ApoB 浓度也不会发生实质性变化。

3. ApoB 与 ASCVD 的关系

ApoB 存在于所有致动脉粥样硬化脂蛋白[LDL、IDL、VLDL、Lp(a)]中,每一分子脂蛋白颗粒含有一分子的 ApoB^[34],因此 ApoB 是致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒总量的直接衡量指标。如果 TG 浓度或 Lp(a)升高不明显,那么血浆中超过 90% 的 ApoB 是与 LDL 相关的 ApoB100。因此,ApoB 的测量通常是对 LDL 颗粒数量的估计^[31]。

ApoB 蛋白富含赖氨酸和精氨酸的特定片段,可与内膜细胞外硫酸化蛋白聚糖(proteoglycan, PG)的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)硫酸盐基团形成不溶性复合物(LDL-PG 复合物)而沉积于内皮下^[35-36]。复合物颗粒中的 ApoB 易受蛋白水解^[37],从而产生含自由基的脂肪酸,介导巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞炎症级联反应的激活。同时 LDL-PG 复合物还可引起游离胆固醇、CE、甘油三酯和磷脂的细胞内明显聚集,加速泡沫细胞的形成^[38]。

4. ApoB 在 ASCVD 风险管理中的应用及指南推荐

LDL 颗粒具有高致动脉粥样硬化的特征,但其浓度并不总是被 LDL-C 水平所反应。多项研究表明,无论总体人群还是他汀类药物治疗的患者中,ApoB 联合 LDL-C 具有更强的预测能力^[24, 39-41]。一些研究发现,用 ApoB 替代 LDL-C 可以识别更多 ASCVD 风险增加的个体^[28]。有研究表明,与脂蛋白的胆固醇含量相比,ASCVD 风险与含 ApoB 颗粒

的数量(由 ApoB 测量反映)更直接相关^[30],Cox 风险比例模型分析显示,ApoB 水平每增加一个标准单位,主要心血管事件发生率增加 19%,高于 LDL-C 水平对主要心血管事件发生率的影响(15%),ApoB 的预测能力较 LDL-C 更为显著^[42]。LDL-C 与 ApoB 不一致通常为 LDL-C 正常,ApoB 异常,主要是胆固醇含量低的小而密的 LDL 颗粒增多所致,这在代谢综合征或糖尿病患者中尤为普遍^[43]。进一步研究表明,ApoB 在评估降脂治疗心血管获益方面优于 LDL-C^[42],尤其在 LDL-C 达标后,支持 ApoB 作为降脂治疗的重要靶标。

2017ACE/AACE 血脂异常管理与动脉粥样硬化预防指南中提出极高危 ASCVD 患者 ApoB 治疗目标 <70 mg/dl^[44]。2018 美国心脏学会(American Heart Association, AHA)/美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)胆固醇管理指南将 LDL-C 作为首要靶标,ApoB 或 non-HDL-C 作为次要靶标,但 non-HDL-C 与 ApoB 联合比单独使用 LDL-C 能更好地提示动脉粥样硬化^[45]。当 TG ≥ 2.2 mmol/L, LDL-C ≥ 4.1 mmol/L, ApoB > 130 mg/dl,且构成了增加 ASCVD 风险的因素时,监测 ApoB 并倾向于使用他汀类药物^[45]。2019 ESC/EAS 血脂异常管理指南,推荐 ApoB 应作为风险评估指标,尤其对于高甘油三酯血症、糖尿病、肥胖或代谢综合征的患者,或低 LDL-C 的人群,ApoB 可代替 LDL-C 作为筛查、诊断和管理的主要指标,且 ApoB 优于 non-HDL-C^[29]。

2016 中国成人血脂异常防治指南中,并未将 ApoB 作为干预目标,但该指南指出 ApoB 和(或) ApoB/ApoA1 比值计算可能对特定人群[包括 TG ≥ 1.7 mmol/L, HDL-C < 1.0 mmol/L,既往发生过 ASCVD 事件,2 型糖尿病和(或)胰岛素抵抗综合征(即使达到目标 LDL-C 水平)]有意义,可作为评估 ASCVD 残留风险指标并指导临床决策^[9]。

共识一:ApoB 的检测可准确、快速和标准化,即使在低浓度水平下,ApoB 依然可精准检测。实验室使用免疫透射比浊法测定 ApoB,不精密度应 ≤ 5%,ApoB 检测应标准化,校准物应溯源至 WHO 国际参考物质(SP03-7),标准化和质量控制需要实验室持续关注^[27]。

共识二:ApoB 也可作为 ASCVD 防治的重要靶标,尤其是在轻度至中度高甘油三酯血症(2~5.6 mmol/L)、糖尿病、肥胖或代谢综合征患者,或 LDL-C < 1.8 mmol/L 的患者。

共识三:ApoB > 130 mg/dl 可开始他汀类药物治疗;对于 ASCVD 中危患者,ApoB 目标值建议设定为 < 100 mg/dl;对于 ASCVD 高危患者,ApoB 目标值建议设定为 < 80 mg/dl;对于 ASCVD 极高危患者,ApoB 目标值建议设定为 < 65 mg/dl;而对于复发性 ASCVD 事件的超高危人群,可以参考的目标值为 ApoB < 55 mg/dl^[29]。

(三)Lp(a)在 ASCVD 风险管理中的应用

Lp(a)由 LDL 样颗粒和 Apo(a)组成,其作为 ASCVD 的独立危险因子已研究数年,大量研究显示,Lp(a)可能具有比 LDL-C 更强的致 ASCVD 性^[46]。近年来大量研究显示 Lp(a)是独立于 LDL-C 以外的 ASCVD 风险因素,引起了研究者对 Lp(a)的广泛关注。

1. Lp(a)代谢

Lp(a)是一类独立的脂蛋白,结构类似于 LDL,但比 LDL 更复杂,由肝脏来源的 Apo(a)与 ApoB 共价结合而成。不同个体中 Lp(a)血浆浓度的变化取决于 Apo(a)的合成速率而不是清除速率。Lp(a)代谢途径及其机制至今尚未完全阐明,通常认为 Lp(a)主要由肝脏通过多种机制清除,同时肾脏也参与其分解代谢^[47-48]。Lp(a)分解代谢主要的受体途径可能包括:(1)Lp(a)与低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)结合。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin-9(ecombinant human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂可显著增加 LDLR 数量,可能为 Lp(a)的主要清除受体。(2)Lp(a)与 VLDL 受体和 LDL 受体相关蛋白 2(LRP2,也称为 megalin)结合,并被肝细胞、成纤维细胞和巨噬细胞吸收。(3)Lp(a)被含有纤溶酶原的受体如带有 C 段赖氨酸的纤溶酶原受体(plasminogen receptor with a C-terminal lysine, PlgRKT)、S100 钙结合蛋白(calcium-binding protein S100, S100A10)和膜联蛋白 A2 的细胞摄取。(4)Lp(a)经 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)途径进行清除代谢。(5)通过清道夫受体 B 类 I(scavenger receptor class B type I, SR-B1)途径,Lp(a)的脂质和蛋白质成分被清除。(6)Lp(a)被含有无唾液酸糖蛋白受体 1(asialoglycoprotein receptor 1, ASGPR1)和半乳糖素-1 的细胞摄取^[49-50]。

2. Lp(a)的检测方法

常用的 Lp(a)检测方法主要是免疫比浊法。检测结果多以质量浓度(mg/dl)报告^[49]。但研究已



证明, Lp(a) 中的 Apo(a) 分子具有高度多态性, 所以 Lp(a) 分子的大小存在高度异质性, 由此导致以 Lp(a) 质量单位 (mg/dl) 报告结果在评估心血管风险时存在高估或低估^[51-52]。近年研究显示, Lp(a) 分子结构的特殊性可导致不同检测系统间检测结果的差异比较大, 各实验室间结果缺乏可比性, 因此, Lp(a) 检测的标准化尤为重要。WHO 生物标准化委员会、IFCC 确定了第一个用于测定 Lp(a) 的 WHO/IFCC 国际参考物质 IFCC SRM 2B, 用于检测 Lp(a) 的颗粒浓度, 并以 nmol/L 为单位, 实现了校准品计量的可溯源性, 推动了临床上 Lp(a) 检测的标准化^[53]。此外, IFCC 标准化工作组已经启动了选择合适的 Lp(a) 二级参考物质的计划, 提出 Lp(a) 测定方法须使用已经过验证的、不受 Apo(a) 大小差异影响的方法。这些方法测定 Lp(a) 的单位为 Apo(a) 蛋白的摩尔数, 使用特异的单克隆抗体和不受 Apo(a) 大小影响的特异抗体^[54]。目前 Lp(a) 测定“金标准”检测法是由美国华盛顿大学西北脂类研究实验室 (Northwestern lipid research laboratory, University of Washington, NWLRL) 用抗 Apo(a) K IV 9 型表面决定簇 a-40 和 K IV 8 型表面决定簇 a1-1 单克隆抗体建立的 ELISA 方法, 该方法可不受 Apo(a) 大小的影响。

对 Lp(a) 中的胆固醇进行测定可消除 Apo(a) 多态性的影响。早期采用超速离心或凝集素亲和层析分离 Lp(a), 酶法测定胆固醇含量, 操作复杂, 临床应用不便。现多采用电泳技术结合原位酶法显色或光密度扫描测定法、超速离心、高效液相色谱法等, 但相关研究表明关于脂蛋白(a)胆固醇 [lipoprotein(a) cholesterol, Lp(a)-C] 的临床应用价值有待进一步探讨^[55]。

3. Lp(a) 与心血管疾病的关系

(1) Lp(a) 致动脉粥样硬化的机制: Lp(a) 中 Apo(a) 结构和功能的特殊性决定了 Lp(a) 的致动脉粥样硬化作用比 LDL 更强, 可能机制包括: Lp(a) 的 LDL 样颗粒有致动脉粥样硬化作用; Apo(a) 可与富含赖氨酸的血管内皮结合, 加重血管内皮损伤; Lp(a) 容易发生氧化, 从而更容易被清道夫受体识别, 巨噬细胞通过清道夫受体摄取 Lp(a) 后形成泡沫细胞沉积在血管壁; Lp(a) 可激活转化生长因子 (transforming growth factor, TGF), 刺激平滑肌细胞增生并提高其活力, 促进平滑肌细胞在斑块局部的增殖和迁移^[56]。Apo(a) 存在氧化磷脂 (oxidized phospholipids, OxPL) 结合位点, 结合了 OxPL 的

Lp(a) 具有很强促炎症作用^[57]。Apo(a) 与纤溶酶原结构相近, 可与纤溶酶原竞争, 使纤溶酶原激活物对纤溶酶原的活化作用丧失, 导致纤维蛋白降解减少, 从而易于形成血栓, 但目前此观点仍存在争议^[58]。

(2) Lp(a) 是 ASCVD 的独立危险因素: Lp(a) 是 ASCVD 的独立危险因素。一项纳入 31 项前瞻性队列研究的荟萃分析表明, 随着 Lp(a) 浓度的增加, CHD 风险显著增加^[59]。另一项包含 27 项前瞻性研究, 随访 10 年涉及 5 436 例 CHD 病例的荟萃分析表明: 高 Lp(a) 水平人群较低 Lp(a) 人群发生动脉粥样硬化事件的风险增加 70%^[60]。欧洲一项涉及 8 万多名患者和 15 万多名对照者的孟德尔随机分析表明, CHD 的风险与 Lp(a) 质量浓度的变化成正比^[61]。此外, CHD 患者 Lp(a) 水平与疾病严重程度有关: 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组 Lp(a) 水平最高; 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 组、稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组及非 CHD 组 Lp(a) 水平依次降低^[62]; 冠状动脉事件发生率及死亡率风险都随着 Lp(a) 浓度的增加而增加^[63-64]。高 Lp(a) 与缺血性脑卒中风险增加有关^[65]。Lp(a) 水平越高, 颈动脉斑块负荷和进展风险越高, 并与颅内大动脉狭窄程度增加有关^[66]。一项最新研究表明, 对于年龄 < 60 岁或有明显动脉硬化疾病的白种人, Lp(a) 升高与大动脉粥样硬化型缺血性脑卒中 (large artery atherosclerosis, LAA) 发病以及复发性脑血管事件风险独立相关^[67]。

Lp(a) 升高与钙化性主动脉瓣疾病 (calcified aortic valve disease, CAVD) 风险正相关^[68]。Lp(a) 的 Apo(a) 结构上存在 OxPL 结合位点, OxPL 是导致炎症的主要因素, 病理学研究显示, 当粥样斑块进展、钙化、破裂并出现临床症状时, 氧化特异性表位和 Apo(a) 出现差异性表达^[69]。Lp(a) 升高程度及其 OxPL 含量与主动脉瓣狭窄恶化加速和需要接受主动脉瓣置换术相关, 并可能介导不良心血管结局。

4. Lp(a) 在 ASCVD 风险管理中的应用及指南共识推荐

Lp(a) 作为 ASCVD 重要危险因素, 研究发现, 当 Lp(a) 与 LDL 中的胆固醇含量相同时, Lp(a) 相关的 CVD 和死亡风险比 LDL-C 更高^[70]。当 Lp(a) 高于 50 mg/dl 时, Lp(a) 与 ASCVD 风险的关联曲线几乎呈线性^[71]。即使应用他汀类药物有效降低了

LDL-C, Lp(a)持续升高是 ASCVD 残留风险的有效预测指标^[72]。最近一项孟德尔随机分析发现, Lp(a)浓度降低的绝对值与 CHD 风险呈线性相关, Lp(a)浓度降低 100 mg/dl, 可减少约 22%~25% 的 CHD 风险 [CHD 死亡或非致死性心肌梗死 (myocardial infarction, MI)], 这与 LDL-C 水平降低 38.7 mg/dl 的作用相同^[61]。另一项研究则估计 Lp(a)降低 65.7 mg/dl, 能达到与 LDL-C 降低 38.7 mg/dl 一样对临床结果的潜在影响^[73]。目前, 2019 ESC 血脂异常防治指南^[29]指出每个成人一生至少检测 1 次 Lp(a)的水平, Lp(a)极度升高 (≥ 180 mg/dl) 其 ASCVD 终生风险相当于杂合子型家族性高胆固醇血症; 2019 ACC/AHA CVD 一级预防指南指出: Lp(a) ≥ 50 mg/dl 或 ≥ 125 nmol/L 构成 ASCVD 风险增强因子^[74]。

关于降 Lp(a) 的治疗, 目前尚无有效降低 Lp(a) 水平的药物, 也无药物获批专用于降低 Lp(a) 水平, 有些降脂药兼有降低 Lp(a) 的作用, 如烟酸降低 TG 和 LDL-C、升高 HDL-C, 同时降低 Lp(a) 20% 左右。胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂升高 HDL-C 同时可降低 Lp(a) 20% 左右。PCSK9 单克隆抗体大幅度降低 LDL-C 的同时降低 Lp(a) 20%~30%。但是他汀类药物降低 LDL-C 同时有升高 Lp(a) 趋势, 提出应注意他汀类药物治疗后 Lp(a) 的升高对心血管残留风险的影响^[75]。反义寡核苷酸 AKCEA-APO(a)-LRx [APO(a)-LRx] 是目前成功研发的靶向降低 Lp(a) 的新药, 其 II 期临床试验纳入 286 名已确诊 CVD 患者, 证实 APO(a)-LRx 呈剂量依赖性降低 Lp(a) 水平, 最大降幅达 80%, 有效率高达 98%, 且整体耐受性良好^[76]。APO(a)-LRx 的 III 期大规模心血管结局随机对照多中心临床试验 Lp(a)-Horizon 正在进行中, 其结果将为降低 Lp(a) 究竟是否能进一步使心血管获益提供最终证据, 从而验证 Lp(a) 是否能作为降低心血管事件的新干预靶点。

共识一: Lp(a) 的血浆浓度一般通过检测 Apo(a) 来推算, IFCC 标准化工作组建议 Lp(a) 测定方法须使用不受 Apo(a) 大小差异影响的方法, 并以摩尔浓度为报告单位。

共识二: Lp(a) 是 ASCVD 的独立性危险因素, 是 ASCVD 风险评估的重要非传统血脂指标, Lp(a) 极度升高 (≥ 180 mg/dL) 其 ASCVD 终生风险相当于杂合子型家族性高胆固醇血症。

(四) RLP-C 在 ASCVD 风险管理中的应用

RLP-C 是指所有残粒脂蛋白 (remnant lipoprotein, RLP) 颗粒中含有的胆固醇, 在空腹状态下包括水解后的 VLDL 和 IDL 中的胆固醇, 餐后状态还包括乳糜微粒残粒胆固醇 (chylomicron remnant-cholesterol, CMR-C) 中的胆固醇^[77]。

1. RLP-C 代谢

CM 和 VLDL 为富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL), 它们被毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, PL) 水解后失去 TG、磷脂、载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA) 和载脂蛋白 C, 转变为富含胆固醇、CE 和载脂蛋白 E 的小颗粒, 即 RLP^[78]。RLP 与其前体 TRL 相比, 致动脉粥样硬化作用更强^[79]。RLP 在体内主要有两种来源: (1) 肠源性的 CMR-C 以 ApoB48 和 ApoE 为主; (2) 肝源性的 VLDL 残粒主要为 ApoB100 和 ApoE^[80]。RLP 作为代谢产物, 主要以胆固醇和胆固醇酯为主的致病性核心和以磷脂和载脂蛋白为主的表面构成^[81]。冠状动脉粥样硬化严重程度的分析中发现, RLP-C 水平与 GS 积分亦显著相关, RLP-C 水平在 ASCVD 风险评估和治疗靶标方面均具有重要价值。

2. RLP-C 的检测方法

由于 RLP 很难与其前体 TRL 分离, 且 RLP 具有代谢速度快和血浆代谢残粒浓度低的特点, 此外, 在不同代谢时期 RLP 大小和组成会存在不均一性, 因此定量测定 RLP 十分困难。RLP-C 为目前评估 RLP 水平的最佳标志物, 检测血清 RLP-C 浓度的方法主要有超速离心法、琼脂糖凝胶电泳法、聚丙烯酰胺凝胶电泳法 (polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE)、免疫沉淀分离法、均相法、公式计算法等^[77, 81-82]。超速离心法精确度不理想, 变异性较大, 且技术要求高, 常规开展较难。琼脂糖凝胶电泳法难以对 RLP-C 进行准确的定量检测, 且费时费力, 不适合应用于临床检验。

免疫沉淀分离法: 有学者认为虽然此法可以测定分离组分中的胆固醇和三酰甘油含量, 但因为其实际测量的只是富含 ApoE 的 CM 和 VLDL 的胆固醇含量, 缺乏 RLP-C 的特异性。均相酶法: 表面活性剂 POE-POB 对 RLP-C 有较好的选择特异性, 故此法简便、快速, 敏感性高、稳定性好, 并可适用于全自动生化分析仪。

估算 RLP-C 法, 即 $V(RLP-C) = V(TC) - V(HDL-C) - V(LDL-C)$, V 代表质量浓度。近年来

该公式得到较多应用。有研究表明算法所得结果与直接检测结果有良好的相关性,而且 Cox 回归分析显示,估算法结果比直接测定法更能体现 CVD 的残留风险。在对缺血性心脏病患者的全因死亡率相关性分析时发现,两种检测方法得到的 RLP-C 水平与全因死亡率增加均相关,且估算法结果的全因死亡风险比高于直接检测法。公式法计算而得的 RLP-C 参考值范围为空腹水平 <0.8 mmol/L (300 mg/L),非空腹水平 <0.9 mmol/L (350 mg/L)。

虽然不同方法测得的 RLP-C 值互不相同,但彼此存在相关性。对 RLP-C 测定方法的改进、比较以及标准化问题需要进一步的研究。

3. RLP-C 与 ASCVD 的关系

高水平 RLP-C 导致粥样硬化的机制与 LDL-C 相比可能存在差异,RLP 携带胆固醇不需氧化修饰,穿透动脉壁后可优先于 LDL 而直接被巨噬细胞摄取吸收成为泡沫细胞。由于 RLP 体积更大,其携带胆固醇能力是 LDL 的 40 倍,因此更易导致粥样斑块形成,同样也会在血管内皮表面和动脉粥样硬化部位引起局部炎症,持续的炎症刺激导致血管内皮通透性增加进一步加重动脉粥样硬化^[83]。

流行病学研究与遗传学研究已确认 RLP 水平与多种 CVD 的发生、发展密切相关,且不依赖于其他脂类,可独立预测心血管不良事件^[84]。RLP-C 不仅与 CHD 风险紧密相关,而且与 CHD 危险因素之一的高血压密切相关^[85]。非糖尿病的肥胖青少年 RLP-C 水平与颈动脉内膜增厚程度相关性高于正常对照组,提示 RLP-C 在生命早期就是 CHD 的危险因素。RLP-C 水平升高也是心肌梗死的独立预测指标,并且与 CVD 残留风险显著相关。经标准治疗措施 LDL-C 水平达标、血压和血糖控制到正常水平后,患者仍有心血管事件发生。77% 的冠状动脉事件残留风险不能用 LDL 降低解释。因此 RLP-C 水平是 CVD 残留风险标志物之一,也是致病危险因素^[86]。

4. RLP-C 在 ASCVD 风险管理中的应用

目前尚无针对降低 RLP-C 管控 ASCVD 风险的大型临床研究,主要见于临床研究的亚组或事后分析。针对稳定性 CHD 患者强化降脂治疗的 TNT 研究的事后分析显示,在高 TG 的亚组中,阿托伐他汀 80 mg/d 相对于 10 mg/d 可降低血浆 RLP-C 水平 24%,同时可使主要心血管事件风险降低 31%。另外,贝特类药物作为过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α ,

PPAR- α) 的激动剂可增加 LPL、ApoA1 和其他相关脂质基因的表达,总体上可降低血浆 TG 水平 30%~50%,荟萃分析显示贝特类药物在高 TG 亚组人群中显著降低了 CVD 风险。Pemafibrate 是选择性 PPAR- α 调节剂,目前正在进行 III 期临床研究,将入选近 10 000 例 2 型糖尿病合并 TG 轻中度升高低 HDL-C 人群、RLP-C 水平在 1.4 mmol/L 以上,1/3 的一级预防人群和 2/3 的二级预防人群,在中高强度的他汀治疗基础上或已达到相应的 LDL-C 目标水平,随机给予 Pemafibrate 或安慰剂对照,总治疗期 5 年,期待能为 Pemafibrate 在 CVD 高危人群中降低 TG 或 RLP-C 水平进一步降低心血管残留风险提供证据^[87]。

REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial) 研究纳入确诊 ASCVD 或糖尿病高风险患者,在他汀治疗基础上加用鱼油 (eicosapentaenoic acid, EPA) 使血浆 TG 水平下降 20%,主要心血管事件降低 25%,事后分析显示,EPA 降低血浆 RLP-C 水平 0.5 mmol/L,且与 TG 水平无关。REDUCE-IT 研究的 TG 和 RLP-C 水平是空腹状态下,但实际上餐后 TG 和 RLP-C 水平对 CVD 风险可能更大。STRENGTH 研究提前终止,该研究采用 EPA 和 DHA 的混合物,针对高 TG 和低 HDL-C 的心血管高危患者,在他汀治疗基础上并未观察到鱼油制剂的进一步临床获益。目前,鱼油制剂在 ASCVD 残留风险防控方面尚存在争议。

近年遗传学证据和分子生物学技术相结合促进了调脂靶向药物的研发。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂利拉鲁肽在临床研究显示可以显著降低血浆 RLP-C 水平,且在糖尿病合并 ASCVD 高危人群中显著降低主要心血管事件。

ApoC-III 作为 TRLs 代谢的多效性调节因子,可以通过 LPL 依赖性和 LPL 非依赖性通路降低 TRLs 的水平。针对 ApoC-III 的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASO) 药物 Volanesorsen 是第二代的抑制 ApoC-III 的 ASO 药物,降低 TG 水平 71%、升高 HDL-C 水平 46%,并具有剂量依赖性。目前在高 TG 人群中进行的 COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) 研究以及在家族性乳糜血综合症的 APPROACH 的 III 期临床研究,证实了 Volanesorsen 抑制 ApoC-III 降低 TG 的疗效且安全性良好,目前

Volanesorsen 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准作为治疗家族性乳糜血症的孤儿药。血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like protein 3, ANGPTL3) 是内源性的 LPL 抑制剂, Evinacumab (REGN1500; Regeneron Pharmaceuticals, America)、人源性的 ANGPTL3 的单克隆抗体可以降低空腹 TG 水平 70%、LDL-C 水平 23%。这些新型的靶向调整 TRLs 代谢的药物, 在未来 RLP-C 水平降低和 ASCVD 残留风险的防控中均具有良好的前景, 但需经进一步的大型随机对照临床研究证实。

日本动脉粥样硬化化学会 (Japan Atherosclerosis Society, JAS) 在 CVD 预防风险管理指南中将 RLP-C、sdLDL 和 Lp(a) 并列为 CVD 常规的实验室筛查项目^[88]。美国胆固醇教育计划 (National Cholesterol Education Program, NCEP) 成人治疗组第 3 次报告中突出了 RLP-C 在评估 CVD 风险中的作用, RLP-C 具有高度致动脉粥样硬化特性^[89]。大量的流行病学和遗传学研究已经证实了 RLP-C 水平升高在 ASCVD 发展中的作用^[90]。以上证据表明, 检测 RLP-C 水平可为 ASCVD 患者的血脂管理和风险控制提供帮助。

共识一: RLP-C 具有独特的更强的致动脉粥样硬化作用, 目前证据支持 RLP-C 是 ASCVD 独立致病性危险因素, 亦是经治疗后或 LDL-C 降低之后的重要残留风险因素, 尤其在糖代谢异常人群。

共识二: 目前推荐采用算法获得 RLP-C 值, 即 $RPL-C = TC - HDL-C - LDL-C$, 算法相对直接测定的 RLP-C 更能体现 ASCVD 的残留风险的预测价值。目前 RLP-C 参考值范围为空腹水平 $< 0.8 \text{ mmol/L}$ (300 mg/L), 非空腹水平 $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (350 mg/L)。

(五) 非空腹血脂检测在 ASCVD 风险管理中的应用

空腹是指受试者在接受静脉采血或检查之前至少禁食 8 h。但正常人 1 d 中实际处于空腹状态的时间很短, 空腹采血的检测结果反而不能反映人体真实状态。因此, 目前医学界越来越重视非空腹的检测, 特别是血脂、血糖等代谢指标, 可能更准确反映机体的代谢情况, 更适合用于预测疾病, 特别是 ASCVD。

1. 非空腹血脂代谢

与“空腹”相比, “非空腹”检测更方便初次就诊而未空腹的患者; 降低儿童、年老体弱者或糖尿病患者等特殊患者由于空腹饥饿产生的潜在风险; 降低早

晨集中空腹抽血高峰时期医务人员的工作负荷; 最重要的是非空腹血脂水平能反映人体血脂总负荷的真实情况。非空腹血脂水平的变化与异常浓度临界值研究显示血脂指标在日常餐后的 1~6 h 内最大的平均变化值不具有临床差异性, 其中非空腹 TG 水平仅升高 0.3 mmol/L 、RLP-C 水平升高 0.2 mmol/L 、TC、LDL-C 和 non-HDL-C 水平降低 0.2 mmol/L , 而 HDL-C、ApoA、ApoB 和 Lp(a) 水平不受进食的影响^[91]。不同研究中 LDL-C 水平在餐后呈现不同程度的下降可能与受试者进食过程中液体摄入导致的体液稀释及刺激机体脂代谢相关酶的分泌增加有关^[92-95]。非空腹血液标本对于 TG 不同检测方法的影响仍未明确, 进食后血液中的 CM 和 VLDL 颗粒会增多, 这将导致脂蛋白比例发生改变, HDL-C 的结果就有异质性 (结果偏高或偏低), 进而影响测定结果^[96]。进行非空腹血脂检测时, 要考虑不同检测方法对结果的影响以及检测技术的可靠性。另外大型人群的研究发现代表的是该人群的平均结果, 并非适用于判断个体是否会由于选择非空腹血脂检测而得出错误的 ASCVD 风险分级。如何将群体研究的结论应用到个体上, 需要进一步研究证实。当真正将非空腹血脂检测应用到临床实践时, 还需考虑同一标本可能干扰其他检测。此外还需要以研究证据为基础建立其临床诊断界值, 判断异常非空腹血脂结果, 这些都是目前需要急于解决的问题。在判断个体的血脂水平是否异常时, 需要根据其所患的疾病、合并的危险因素、以及不良生活方式等进行心血管事件的危险分层来综合评估^[94]。进食一份热量不高的低脂餐 ($< 5 \text{ g}$ 脂肪) 之后, 8 h 内任意时间点的非空腹 TG 水平应 $< 2 \text{ mmol/L}$ 。RLP-C 水平在空腹时应 $< 0.8 \text{ mmol/L}$, 非空腹时应 $< 0.9 \text{ mmol/L}$ 。非空腹的 non-HDL-C 水平一般比空腹水平增加 0.1 mmol/L 。其他的血脂指标在空腹和非空腹状态下具有相同的临界值^[9]。

2. 非空腹血脂的检测方法

把距末次进餐后 8 h 以上的受检者的血脂作为空腹血脂; 距末次进餐后 8 h 以内的受检者的血脂作为非空腹血脂^[97]。非空腹血脂检测有两种方案: (1) 受试者在进食一定的高脂餐后 (脂肪提供的热量至少 $\geq 50\%$ 的配餐), 于餐后某几个固定时间点进行血脂检测^[98-99]。该方法可动态观察一次性高脂餐后各项血脂指标在餐后多个时间点的动态变化, 也能反映机体对高脂负荷的最大清除能力。

(2)是按照受试者日常习惯的饮食方式,在其中一次进餐后的8 h内的任一时间点进行血脂检测。本共识中非空腹特指受检者摄入日常饮食的餐后状态。非空腹血脂项目包括:血脂4项、载脂蛋白A1(ApoA1)、ApoB和Lp(a)等,所有在空腹状态下可检测的血脂和脂蛋白,并且可以利用公式计算non-HDL-C水平^[9, 94]。

3. 非空腹血脂与ASCVD的关系

有美国学者曾将距离上次进餐时间超过8 h(空腹状态)与在8 h内(非空腹状态)的TG水平对女性心血管疾病的关系做过比较,在随访11.4年后发现,在排除了年龄、血压、吸烟、激素治疗的影响后,空腹与非空腹TG水平均与心血管事件明显相关。但在进一步排除TC、HDL-C水平、糖尿病、体重指数等指标的影响之后,空腹TG水平与心血管事件的相关性明显减弱,而非空腹TG水平仍保持与心血管事件的高度相关性,其中餐后2~4 h的TG水平与心血管事件的相关性最强。哥本哈根城市心脏研究纳入7 581名健康女性和6 391名健康男性检测其餐后TG水平,证实了非空腹TG浓度升高是心肌梗死、缺血性心脏病、缺血性卒中和全因死亡的独立危险因素。这些结果有力地支持了“餐后阶段是致动脉粥样硬化的关键时期”这一假说。值得注意的是,餐后升高的TG水平仅间接地反映了循环中富含TG的脂蛋白及其代谢产物残粒脂蛋白的数量,真正具有致动脉粥样硬化作用的成分是餐后时间内血浆中增多的残粒脂蛋白胆固醇,已知餐后的TG水平与餐后的残粒脂蛋白胆固醇水平呈高度的正相关性^[100]。

4. 非空腹血脂在ASCVD风险管理中的应用

非空腹血脂指标能更好地反映致动脉粥样硬化性脂蛋白的含量^[101],TC、HDL-C、non-HDL-C可能比空腹血脂提供更多的关于CVD风险评估的信息,在预测CVD风险方面表现更优^[102],而且非空腹血脂检测临床实践更为简便,有利于中国人群血脂异常防治。但传统的空腹血液标本能提供更为稳定、变异更小的血脂结果,疾病诊断和疗效判断方面仍有其不可取代的地位,应基于更多的临床流行病学研究和临床应用研究的结果,结合检测技术的可靠性等因素来综合考虑在CVD风险评估、疾病诊断和疗效判断等方面联合使用,在临床领域发挥更大价值。

共识一:我国可考虑空腹和非空腹血脂检测并行,依据具体的临床情况进行选择。非空腹血脂检

测适用情况:(1)需要立即检测血脂的人群;(2)ASCVD风险评估;(3)确诊患有急性冠状动脉综合征患者;(4)儿童、老年人、妊娠女性、糖尿病患者、因胸痛急诊和正在进行稳定CHD治疗的患者。空腹血脂检测适用于:(1)非空腹TG>5.0 mmol/L的患者;(2)已诊断为高TG血症的患者;(3)恢复过程中的高TG胰腺炎患者;(4)开始服用可引起高TG血症的药物等。

共识二:应建立适合于中国人群的非空腹血脂指标的临界值,使非空腹血脂检测在血脂异常的防治、ASCVD风险管理方面发挥有意义的作用。

(六)其他血脂指标

上述非传统血脂指标在ASCVD风险管理积累了较多证据,但ASCVD残留风险仍然存在,脂质代谢具有复杂性,有关非传统血脂指标在ASCVD防控中的价值仍在不断探索,本共识选取如下几个有代表性的血脂指标介绍。

1. ox-LDL

ox-LDL是LDL修饰后的一个亚类,主要存在于斑块部位的3种细胞内(巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞),可显著影响动脉粥样硬化的进程^[103]。血浆ox-LDL水平是亚临床动脉粥样硬化和CHD的独立预测因素^[104],并且与传统血脂指标或其他常规风险因素相比,ox-LDL水平对CHD事件具有更高的预测价值^[105-107]。

2. sdLDL

sdLDL的体积比其他LDL颗粒亚类型小,它们导致内皮通透性增加和动脉粥样硬化的作用更强^[108]。血浆sdLDL水平可通过超速离心、梯度凝胶电泳或核磁共振波谱进行测定,研究显示CHD患者的血浆sdLDL水平显著高于非CHD人群。弗雷明翰后代研究对小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL cholesterol, sdLDL-C)水平进行分析,结果表明sdLDL-C浓度显著升高是评估CHD患者他汀治疗后残留风险的标志物^[109]。多种族动脉粥样硬化研究(the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, MESA)对受试者随访8.5年结果显示,sdLDL-C浓度是非糖尿病个体CHD风险的重要预测因素。将LDL-C水平<2.6 mmol/L纳入多变量模型中,sdLDL-C仍可预测CHD风险,但未发现核磁共振波谱法测定的sdLDL颗粒浓度与CHD风险的相关性^[110]。sdLDL-C浓度对CHD风险的预测价值在另一项大型前瞻性队列研究中也得到证实,其随访11年结果显示,即使在LDL-C水平被认为处于低心



血管风险的患者中, sdLDL-C 仍能预测 CHD 风险^[111]。以上证据表明, sdLDL-C 具有独立于 LDL-C 水平的 ASCVD 风险预测价值。

3. ApoC-III

ApoC-III 可抑制 LPL 对富含甘油三酯脂蛋白颗粒的降解、减少肝脏对其摄取从而升高 TG 水平, 并可增强 LDL 对动脉壁蛋白多糖的亲合力而促进动脉粥样硬化的形成^[112]。两项孟德尔随机分析表明 ApoC-III 与 CVD 存在因果关系, 其中 ApoC-III 的功能丧失突变导致 TG 水平降低 40%, CHD 风险降低 40%^[113-114]。欧洲癌症前瞻性调查 (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC)-Norfolk 研究采用巢式病例对照分析表明, ApoC-III 水平与 CHD 风险显著正相关^[115], 路德维希港风险与心血管健康 (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study, LURIC) 研究发现 ApoC-III 与 CVD 死亡率之间呈 J 型关联^[116]。此外, 一项纳入 7 项前瞻性、5 项回顾性研究的荟萃分析也表明血 ApoC-III 水平与心血管事件相关^[117]。Olivieri 等^[118]报道, 基线空腹 ApoC-III 水平是造影确诊的 CHD 患者未来 5 年总死亡和心血管死亡的独立预测因素。CARE 研究的嵌套病例对照分析表明, 空腹时血浆 VLDL 和 LDL 中的 ApoC-III 水平是心血管事件复发的独立预测因素^[119]。

共识: 非传统血脂指标 ox-LDL、sdLDL 和

ApoC-III 在 ASCVD 风险管控方面具有潜在的临床价值, 但尚需大量研究进一步论证。

三、结语

为了便于临床医生参考, 本共识将所有的指标、意义、分层靶值及干预靶值汇总在表 1 中。本共识在参考相关国际指南、共识以及研究文献的基础上, 结合中国非传统血脂指标常用的检测方法及其在 ASCVD 风险管理中的应用现状进行阐述, 旨在对非传统血脂指标在临床中应用方法、界值及价值认知达成共识, 提升非传统血脂指标在 ASCVD 风险管理临床实践中的应用效率。

专家共识制定过程

本共识由执笔小组撰写初稿。检验与临床专家进行讨论、修改和首轮评议, 再由执笔小组进行多轮修改, 形成修改稿。修改稿再次提交专家组进行第二轮评议, 形成终稿。

第一轮评议专家共 10 位, 其中临床专业 (心内科) 5 位, 检验专业 5 位。初稿推荐共识条目共 17 条, 对争议比较大的共识条目, 不再推荐。

第二轮评议专家共 10 位, 其中临床专业 (心内科) 5 位, 检验专业 5 位。评议选项明确包括: 同意、不同意、弃权。规则: 90% 以上一致同意, 则该共识描述为“建议”; 70%~90% 同意, 则该共识描述为“考虑”; 70% 以下则不纳入共识推荐。

表 1 所有 ASCVD 相关的非传统血脂指标、意义、分层靶值及干预靶值汇总

指标	意义	目标值
non-HDL-C	与 LDL-C 比较, non-HDL-C 对全因死亡和 ASCVD 死亡有更高的预测价值; non-HDL-C 与心血管事件具有正相关性, 且较 LDL-C 的相关性更为显著; 降低 non-HDL-C 水平, 可降低 ASCVD 风险; non-HDL-C 可通过计算所得、经济、稳定, non-HDL-C 尤其在肥胖、代谢综合征、糖尿病、高 TG、极低 LDL-C 患者中对 ASCVD 风险更具预测价值	(1) 中低危患者, <4.1 mmol/L; (2) 高危患者, <3.4 mmol/L; (3) 极高危患者, <2.6 mmol/L; (4) 超高危患者, <2.2 mmol/L
ApoB	ApoB 也可作为 ASCVD 防治的重要靶标, 尤其是在轻度至中度高甘油三酯血症 (2~5.6 mmol/L)、糖尿病、肥胖或代谢综合征患者, 或 LDL-C > 1.8 mmol/L 的患者	(1) 中危患者, <100 mg/dl; (2) 极高危患者, <80 mg/dl; (3) 超高危患者, <65 mg/dl; (4) 复发性 ASCVD 事件的超高危患者, <55 mg/dl
Lp(a)	Lp(a) 是 ASCVD 的独立危险因素, Lp(a) ≥ 180 mg/dl 其 ASCVD 终生风险相当于杂合子型家族性高胆固醇血症	Lp(a) > 30 mg/dl 是 ASCVD 风险的独立预测因子
RLP-C	RLP-C 具有独特的更强的致动脉粥样硬化作用, 是 ASCVD 独立致病性危险因素, 亦是他汀治疗后或 LDL-C 降低之后的重要残留风险因素, 尤其在糖代谢异常人群	空腹水平, <0.8 mmol/L (300 mg/L); 非空腹水平, <0.9 mmol/L (350 mg/L)
非空腹血脂	建议空腹和非空腹血脂检测并行 非空腹血脂检测适用: (1) 需要立即检测血脂的人群; (2) ASCVD 风险评估; (3) 确诊患有急性冠状动脉综合征患者; (4) 儿童、老年人、妊娠女性、糖尿病患者、因胸痛急诊和正在进行稳定 CHD 治疗的患者 空腹血脂检测适用: (1) 非空腹 TG > 5.0 mmol/L 的患者; (2) 已诊断为高 TG 血症的患者; (3) 恢复过程中的高 TG 相关胰腺炎患者; (4) 开始服用可引起升高 TG 血症的药物等	TG < 2 mmol/L; RLP-C < 0.9 mmol/L; non-HDL-C 在空腹水平增加 0.1 mmol/L; 其他的血脂指标与空腹状态下临界值相同
ox-LDL	血浆 ox-LDL 水平是亚临床动脉粥样硬化和 CHD 的独立预测因素, 相对传统血脂指标或其他常规风险因素相比, 对 CHD 事件具有更高的预测价值	-
sdLDL	sdLDL-C 具有独立于 LDL-C 水平的 ASCVD 风险预测价值	-
ApoC-III	ApoC-III 与 CVD 存在因果关系, 与 CHD 风险显著正相关	-

注: “-”表示没有确定的关于参考区间数据的大型研究文献



术语和定义

下列术语与定义适用于本文件:动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD),心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart diseases, CHD),小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein, sdLDL),小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL cholesterol, sdLDL-C),总胆固醇(total cholesterol, TC),高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C),美国脂质协会(National Lipid Association, NLA),低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL),低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),胆固醇酯(cholesteryl ester, CE),载脂蛋白 A (apolipoprotein A, ApoA),载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB),中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL),低密度脂蛋白与糖胺聚糖硫酸盐基团形成的可溶性和不溶性复合物(low density lipoprotein-proteoglycan compound, LDL-PG 复合物),蛋白聚糖(proteoglycan, PG),低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR),脂蛋白(a)胆固醇[lipoprotein(a) cholesterol, Lp(a)-C],胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP),单向免疫扩散法(single immunodiffusion, SID),电免疫分析(electroimmunoassay, EIA),放射免疫分析(radioimmunoassay, RIA),酶联免疫分析(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)],极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL),氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPL),前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 kexin-9 (recombinant human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂,转化生长因子(transforming growth factor, TGF),急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI),不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP),稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP),钙化性主动脉瓣疾病(calcified aortic valve disease, CAVD),反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, asON),非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),极低密度脂蛋白胆固醇(very low-density lipoprotein-cholesterol, VLDL-C),中间密度脂蛋白胆固醇(intermediate density lipoprotein-cholesterol, IDL-C),乳糜微粒残粒胆固醇

(chylomicronremnant-cholesterol, CMR-C),乳糜微粒(chylomicron, CM),富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein, TRL),残粒脂蛋白颗粒(remnant lipoprotein, RLP),残粒脂蛋白胆固醇(remnant lipoprotein-cholesterol, RLP-C),过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR- α),脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL),胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1),聚丙烯酰胺凝胶电泳法(polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE),聚氧乙烯-聚氧丁烯嵌段共聚物(polyoxyethylenepolyethyleneoxide butene, POE-POB),氧化低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL),载脂蛋白 α [apolipoprotein a, Apo(a)],载脂蛋白 C-III(apolipoprotein C-III, ApoC-III),载脂蛋白 C-II(apolipoprotein C-II, ApoC-II)。

共识专家组组长:

彭道泉(中南大学湘雅二医院心血管内科)

胡敏(中南大学湘雅二医院检验医学科)

执笔专家:

王利新(宁夏医科大学总医院医学实验中心)

王贤军(浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院检验科)

赵鸿梅(辽宁省人民医院检验科)

熊大迁(成都中医药大学附属医院检验科)

潘爱萍(广西中医药大学第一附属医院检验科)

共识专家组成员:

袁慧(首都医科大学附属北京安贞医院检验科)

张大庆(中国医科大学附属盛京医院心血管内科)

郭远林(中国医学科学院阜外医院心血管代谢中心)

项美香(浙江大学医学院附属第二医院心内科)

吴小凡(首都医科大学附属北京安贞医院心内科)

范雪松(首都医科大学附属北京安贞医院检验科)

艾民(黑龙江中医药大学附属第一医院检验科)

陈凯(天津市北辰医院检验科)

董轲(空军军医大学唐都医院检验科)

范春梅(福建医科大学附属第二医院东海院区检验科)

干伟(四川大学华西医院实验医学科)

柯江维(江西省儿童医院检验科)

李宏(河北医科大学第四医院东院检验科)

李明芬(广西中医药大学第一附属医院检验科)

李翼(贵州医科大学附属医院临床检验中心)

李振国(大连医科大学附属二院检验科)

刘辰庚(首都医科大学附属北京安定医院检验科)

刘曼(重庆医科大学附属儿童医院检验医学科)

刘炜(无锡市第八人民医院检验科)

吕礼应(安徽医科大学第一附属医院检验科)



聂新民(中南大学湘雅三医院检验科)
 宁乐平(广西壮族自治区人民医院检验科)
 牛莉莉(新疆昌吉回族自治州人民医院检验科)
 秦大鹏(山西医科大学附属太钢总医院检验科)
 帅虎(广东省肇庆市第一人民医院检验科)
 宋云霄(上海市徐汇区中心医院检验科)
 孙鹭(云南省第一人民医院检验科)
 田新村(滨州市中心医院医学检验科)
 王柏山(辽宁中医药大学附属医院检验科)
 王美英(内蒙古医科大学附属医院检验科)
 吴超(中山大学附属第八医院检验医学部)
 吴振安(北京中西医结合医院检验科)
 许慧(应急总医院检验科)
 张德太(华中科技大学协和医院检验科)
 张吉平(庆阳市人民医院检验科)
 张鹏(南方医科大学南方医院检验科)
 张其超(广州医科大学附属肿瘤医院检验科)
 张茜(北京医院检验科)
 张文利(乌鲁木齐市第一人民医院检验科)
 利益冲突 所有作者声明无利益冲突
 志谢 首都医科大学附属北京安贞医院北京市心肺血管疾病研究所赵冬教授提出的宝贵意见

参 考 文 献

- [1] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160 (5): 339-343. DOI: 10.7326/m14-0126.
- [2] 郭丽花, 钟节鸣, 方乐, 等. 心血管疾病高危人群临床预防性服务和生活方式调整综合干预效果评价[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54 (4): 411-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20190606-00453.
- [3] 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36 (6): 521-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [4] 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [5] 伍莎, 彭道泉. 动脉粥样硬化性心血管病一级预防的血脂管理[J]. *中国医学前沿杂志·电子版*, 2019, 11 (5): 15-20. DOI: 10.12037/YXQY.2019.05-04.
- [6] 王娜, 杨村卿, 吴雪梅, 等. 北京社区体检人群餐后与空腹血脂水平的比较分析及意义[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55 (2): 245-252. DOI: 10.3760/cmaj.cn112150-20200512-00719.
- [7] Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Pathology*, 2019, 51 (2): 202-212. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.11.004.
- [8] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (8 Suppl): C7-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
- [9] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南

- (2016 年修订版)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [10] Singh BM, Lamichhane HK, Srivatsa SS, et al. Role of Statins in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Mortality in the Population with Mean Cholesterol in the Near-Optimal to Borderline High Range: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Adv Prev Med*, 2020, 2020:6617905. DOI: 10.1155/2020/6617905.
- [11] Giglio RV, Pantea Stoian A, Al-Rasadi K, et al. Novel Therapeutical Approaches to Managing Atherosclerotic Risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): 4633. DOI: 10.3390/ijms22094633.
- [12] Adhyaru BB, Jacobson TA. New cholesterol guidelines for the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines with the 2014 National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia[J]. *Cardiol Clin*, 2015, 33 (2): 181-196. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.02.001.
- [13] Jiménez B, Holmes E, Heude C, et al. Quantitative Lipoprotein Subclass and Low Molecular Weight Metabolite Analysis in Human Serum and Plasma by ¹H NMR Spectroscopy in a Multilaboratory Trial[J]. *Anal Chem*, 2018, 90 (20): 11962-11971. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b02412.
- [14] 彭琰君, 韩雪晶, 唐红霞, 等. 核磁共振波谱法与传统生化检测方法血脂检测结果相关性分析[J]. *检验医学*, 2021, 36 (7): 733-737. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2021.07.012.
- [15] Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285 (19): 2486-2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.
- [16] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [17] Feingold KR, Grunfeld C. Utility of Advanced Lipoprotein Testing in Clinical Practice. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext* [M]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc., 2021.
- [18] Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161 (11): 1413-1419. DOI: 10.1001/archinte.161.11.1413.
- [19] Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55 (1): 35-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.057.
- [20] Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10215): 2173-2183. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
- [21] Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids,



- apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment[J]. *Circulation*, 2008, 117 (23): 3002-3009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.713438.
- [22] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307 (12): 1302-1309. DOI: 10.1001/jama.2012.366.
- [23] Modi KD, Chandwani R, Ahmed I, et al. Discordance between lipid markers used for predicting cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10 (1 Suppl 1): s99-s102. DOI: 10.1016/j.dsx.2015.10.002.
- [24] Zeng RX, Li XL, Zhang MZ, et al. Non-HDL cholesterol is a better target for predicting periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention in type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237 (2): 536-543. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.030.
- [25] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9 (2): 129-169. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [26] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316 (12): 1289-1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- [27] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [28] Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM[J]. *Clin Chem*, 2018, 64 (7): 1006-1033. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037.
- [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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [30] Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58 (4): 496-517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253.
- [31] Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices[J]. *Clin Chem*, 2009, 55 (3): 407-419. DOI: 10.1373/clinchem.2008.118356.
- [32] Cole TG, Contois JH, Csako G, et al. Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC Lipoprotein and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices[J]. *Clin Chem*, 2013, 59 (5): 752-770. DOI: 10.1373/clinchem.2012.196733.
- [33] Delatour V, Clouet-Foraison N, Gaie-Levrel F, et al. Comparability of Lipoprotein Particle Number Concentrations Across ES-DMA, NMR, LC-MS/MS, Immunonephelometry, and VAP: In Search of a Candidate Reference Measurement Procedure for ApoB and non-HDL-P Standardization[J]. *Clin Chem*, 2018, 64 (10): 1485-1495. DOI: 10.1373/clinchem.2018.288746.
- [34] Raffieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes[J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5 (8): 927-946.
- [35] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (32): 2459-2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- [36] Hurt-Camejo E, Camejo G. ApoB-100 Lipoprotein Complex Formation with Intima Proteoglycans as a Cause of Atherosclerosis and Its Possible Ex Vivo Evaluation as a Disease Biomarker[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018, 5 (3): 36. DOI: 10.3390/jcdd5030036.
- [37] Camejo G, Hurt E, Wiklund O, et al. Modifications of low-density lipoprotein induced by arterial proteoglycans and chondroitin-6-sulfate[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1096(3): 253-261. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90013-y.
- [38] Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, et al. Cellular consequences of the association of ApoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (6): 1011-1017. DOI: 10.1161/01.atv.17.6.1011.
- [39] Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4 (3): 337-345. DOI: 10.1161/circoutcomes.110.959247.
- [40] Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110 (10): 1468-1476. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.07.007.
- [41] Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of Conventional Lipoprotein Tests and Apolipoproteins in the Prediction of Cardiovascular Disease[J]. *Circulation*, 2019, 140 (7): 542-552. DOI: 10.1161/circulationaha.119.041149.
- [42] Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (5): 485-494. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
- [43] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123 (20): 2292-2333. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182160726.
- [44] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23 (Suppl 2): 1-87. DOI: 10.4158/ep171764.Apppl.



- [45] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- [46] Li C, Chen Q, Zhang M, et al. The correlation between lipoprotein(a) and coronary atherosclerotic lesion is stronger than LDL-C, when LDL-C is less than 104 mg/dL [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):41. DOI: 10.1186/s12872-021-01861-6.
- [47] Hrzenjak A, Frank S, Wo X, et al. Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein(a) catabolism[J]. *Biochem J*, 2003, 376 (Pt 3): 765-771. DOI: 10.1042/bj20030932.
- [48] Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, et al. Lipoprotein(a) is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein(a) [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46 (12): 2681-2691. DOI: 10.1194/jlr.M500249-JLR200.
- [49] Hoover-Plow J, Huang M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets[J]. *Metabolism*, 2013, 62 (4): 479-491. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.07.024.
- [50] McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors[J]. *Pathology*, 2019, 51 (2): 155-164. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.11.003.
- [51] 赵华, 张建军. 脂蛋白(a)在心血管疾病中的作用[J]. *中国临床医生*, 2016, 44(11): 6-10. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2016.11.003.
- [52] Boden-Albala B, Kargman DE, Lin IF, et al. Increased stroke risk and lipoprotein(a) in a multiethnic community: the Northern Manhattan Stroke Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30 (3): 237-243. DOI: 10.1159/000319065.
- [53] Dati F, Tate JR, Marcovina SM, et al. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay--Lp(a) SRM 2B[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42 (6): 670-676. DOI: 10.1515/cclm.2004.114.
- [54] Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (8): 716-721. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.038.
- [55] 汪俊军. 脂蛋白(a)的检测与临床研究新进展[J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(6): 449-452. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2010.06.030.
- [56] Wu MF, Xu KZ, Guo YG, et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Current Understanding and Future Perspectives[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33 (6): 739-748. DOI: 10.1007/s10557-019-06906-9.
- [57] Tsimikas S, Duff GW, Berger PB, et al. Pro-inflammatory interleukin-1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein(a) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (17): 1724-1734. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.030.
- [58] Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57 (5): 745-757. DOI: 10.1194/jlr.R060582.
- [59] Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. *JAMA*, 2009, 302 (4): 412-423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063.
- [60] Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies[J]. *Circulation*, 2000, 102 (10): 1082-1085. DOI: 10.1161/01.cir.102.10.1082.
- [61] Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3 (7): 619-627. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470.
- [62] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (6): 692-711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- [63] Huded CP, Shah NP, Puri R, et al. Association of Serum Lipoprotein (a) Levels and Coronary Atheroma Volume by Intravascular Ultrasound[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (23): e018023. DOI: 10.1161/jaha.120.018023.
- [64] Shui X, Wen Z, Chen Z, et al. Elevated serum lipoprotein(a) is significantly associated with angiographic progression of coronary artery disease[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44 (11): 1551-1559. DOI: 10.1002/clc.23718.
- [65] Arora P, Kalra R, Callas PW, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke in the REGARDS Study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (4): 810-818. DOI: 10.1161/atvaha.118.311857.
- [66] Steffen BT, Thanassoulis G, Duprez D, et al. Race-Based Differences in Lipoprotein(a)-Associated Risk of Carotid Atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (3): 523-529. DOI: 10.1161/atvaha.118.312267.
- [67] Arnold M, Schweizer J, Nakas CT, et al. Lipoprotein(a) is associated with large artery atherosclerosis stroke aetiology and stroke recurrence among patients below the age of 60 years: results from the BIOSIGNAL study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (22): 2186-2196. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab081.
- [68] Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7 (3): 304-310. DOI: 10.1161/circgenetics.113.000400.
- [69] van Dijk RA, Kolodgie F, Ravandi A, et al. Differential expression of oxidation-specific epitopes and apolipoprotein(a) in progressing and ruptured human coronary and carotid atherosclerotic lesions[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53 (12): 2773-2790. DOI: 10.1194/jlr.P030890.
- [70] Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (33): 2760-2770. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy902.
- [71] Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, et al. Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (27): 2589-2596. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy334.
- [72] Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and



- on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials[J]. *Lancet* (London, England), 2018, 392 (10155): 1311-1320. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)31652-0.
- [73] Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the Required Lipoprotein(a)-Lowering Therapeutic Effect Size for Reduction in Coronary Heart Disease Outcomes: A Mendelian Randomization Analysis[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4 (6): 575-579. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1041.
- [74] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140 (11): e596-e646. DOI: 10.1161/cir.0000000000000678.
- [75] Tsimikas S, Gordts P, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (24): 2275-2284. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz310.
- [76] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (3): 244-255. DOI: 10.1056/NEJMoa1905239.
- [77] Toth PP, Bays HE, Brown WV, et al. Comparing remnant lipoprotein cholesterol measurement methods to evaluate efficacy of ezetimibe/statin vs statin therapy[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13 (6): 997-1007. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.09.001.
- [78] Yamane K. Clinical significance of remnant lipoprotein in metabolic syndrome[J]. *Nihon Rinsho*, 2006, 64 (Suppl 9): 400-403.
- [79] 杜晓, 张诗岚, 刘玲. 残粒脂蛋白胆固醇与冠心病[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(8): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.08.004.
- [80] Williams KJ, Chen K. Recent insights into factors affecting remnant lipoprotein uptake[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21 (3): 218-228. DOI: 10.1097/MOL.0b013e328338cab.
- [81] 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. DOI: 10.1186/s12944-020-01311-w.
- [82] Faridi KF, Quispe R, Martin SS, et al. Comparing different assessments of remnant lipoprotein cholesterol: The very large database of lipids[J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13 (4): 634-644. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.06.001.
- [83] Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, et al. Remnant Lipoprotein Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (5): e002765. DOI: 10.1161/jaha.115.002765.
- [84] Xu X, Pandit RU, Han L, et al. Remnant Lipoprotein Cholesterol Independently Associates With In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stenting for Coronary Artery Disease[J]. *Angiology*, 2019, 70 (9): 853-859. DOI: 10.1177/0003319719854296.
- [85] Li K, Fan F, Zheng B, et al. Associations between remnant lipoprotein cholesterol and central systolic blood pressure in a Chinese community-based population: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20 (1): 60. DOI: 10.1186/s12944-021-01490-0.
- [86] Toth PP, Jones SR, Slee A, et al. Relationship between lipoprotein subfraction cholesterol and residual risk for cardiovascular outcomes: A post hoc analysis of the AIM-HIGH trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12 (3): 741-747. e711. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.03.077.
- [87] 杜晓, 张诗岚, 刘玲. 残粒脂蛋白胆固醇与冠心病[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (8): 657-660. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.08.004.
- [88] Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25 (9): 846-984. DOI: 10.5551/jat.GL2017.
- [89] Levinson SS. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Guidelines for Cholesterol Lowering in Recent History [J]. *Lab Med*, 2020, 51 (1): 14-23. DOI: 10.1093/labmed/lmz032.
- [90] Hussain A, Sun C, Selvin E, et al. Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein C-III, angiotensin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa152.
- [91] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (25): 1944-1958. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw152.
- [92] 高莹, 郭远林, 吴娜琼, 等. 住院患者空腹与早餐后血脂检测水平的比较[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40 (6): 431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.06.006.
- [93] 武大伟, 刘双庆, 宁莉, 等. 心血管疾病患者空腹与非空腹血脂检测水平的比较[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25 (3): 282-284.
- [94] Lin QZ, Chen YQ, Guo LL, et al. Comparison of non-fasting LDL-C levels calculated by Friedewald formula with those directly measured in Chinese patients with coronary heart disease after a daily breakfast[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495:399-405. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.010.
- [95] Tian F, Xiang QY, Zhang MY, et al. Changes in non-fasting concentrations of blood lipids after a daily Chinese breakfast in overweight subjects without fasting hypertriglyceridemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 490: 147-153. DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.004.
- [96] 陈红. 以规范化调脂治疗为切入点的冠心病防治策略的推广与实践[D]. 北京: 北京大学, 2013.
- [97] 刘玲, 赵水平. 非空腹血脂检测与临床应用建议[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (5): 400-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200429-00436.
- [98] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. *JAMA*, 2007, 298 (3): 299-308. DOI: 10.1001/jama.298.3.299.
- [99] Doran B, Guo Y, Xu J, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III) [J]. *Circulation*, 2014, 130 (7): 546-553. DOI: 10.1161/circulationaha.114.010001.
- [100] 田丰, 王亚婷, 刘玲. 非空腹血脂指标的临床应用[J]. *中华*



- 心血管病杂志, 2017, 45 (2): 104-107. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.02.007.
- [101] Rifai N, Young IS, Nordestgaard BG, et al. Nonfasting Sample for the Determination of Routine Lipid Profile: Is It an Idea Whose Time Has Come? [J]. Clin Chem, 2016, 62 (3): 428-435. DOI: 10.1373/clinchem.2015.247866.
- [102] Mora S. Nonfasting for Routine Lipid Testing: From Evidence to Action [J]. JAMA Intern Med, 2016, 176 (7): 1005-1006. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1979.
- [103] Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2011, 25 (5): 419-429. DOI: 10.1007/s10557-011-6341-5.
- [104] Wallenfeldt K, Fagerberg B, Wikstrand J, et al. Oxidized low-density lipoprotein in plasma is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men [J]. J Intern Med, 2004, 256 (5): 413-420. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01402.x.
- [105] Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population [J]. Circulation, 2005, 112 (5): 651-657. DOI: 10.1161/circulationaha.104.529297.
- [106] Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a predictor of outcome in patients with unstable coronary artery disease [J]. Int J Cardiol, 2006, 113 (2): 167-173. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.006.
- [107] Huang H, Mai W, Liu D, et al. The oxidation ratio of LDL: a predictor for coronary artery disease [J]. Dis Markers, 2008, 24 (6): 341-349. DOI: 10.1155/2008/371314.
- [108] Kulanuwat S, Tungtrongchitr R, Billington D, et al. Prevalence of plasma small dense LDL is increased in obesity in a Thai population [J]. Lipids Health Dis, 2015, 14:30. DOI: 10.1186/s12944-015-0034-1.
- [109] Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study [J]. Clin Chem, 2010, 56 (6): 967-976. DOI: 10.1373/clinchem.2009.137489.
- [110] Tsai MY, Steffen BT, Guan W, et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34 (1): 196-201. DOI: 10.1161/atvbaha.113.302401.
- [111] Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34 (5): 1069-1077. DOI: 10.1161/atvbaha.114.303284.
- [112] Hiukka A, Ståhlman M, Pettersson C, et al. ApoC III-enriched LDL in type 2 diabetes displays altered lipid composition, increased susceptibility for sphingomyelinase, and increased binding to biglycan [J]. Diabetes, 2009, 58 (9): 2018-2026. DOI: 10.2337/db09-0206.
- [113] Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (1): 22-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1307095.
- [114] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease [J]. N Engl J Med, 2014, 371 (1): 32-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1308027.
- [115] van Capelleveen JC, Bernelot Moens SJ, Yang X, et al. Apolipoprotein C-III Levels and Incident Coronary Artery Disease Risk: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37 (6): 1206-1212. DOI: 10.1161/atvbaha.117.309007.
- [116] Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME, et al. J-shaped association of circulating apoC-III with cardiovascular mortality [J]. Eur J Prev Cardiol, 2021.
- [117] Wyler von Ballmoos MC, Haring B, Sacks FM. The risk of cardiovascular events with increased apolipoprotein C III: A systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Lipidol, 2015, 9 (4): 498-510. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.05.002.
- [118] Olivieri O, Martinelli N, Girelli D, et al. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced plasma thrombin generation [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8 (3): 463-471. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03720.x.
- [119] Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, C III, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial [J]. Circulation, 2000, 102 (16): 1886-1892. DOI: 10.1161/01.cir.102.16.1886.