

# LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB100 的临床应用价值评价\*

彭及雅<sup>1</sup>, 李欣颖<sup>2</sup>, 张大庆<sup>1</sup>(1. 中国医科大学附属盛京医院第一心血管内科, 沈阳 110004; 2. 大连大学附属中山医院循环内科, 辽宁大连 116000)

**摘要:**近年来血脂研究在动脉粥样硬化性心血管疾病(AsCVD)风险评估和防控方面取得众多进展,国内外血脂防治指南指出胆固醇是 AsCVD 核心致病性危险因素,并且在以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为主要靶标的基础上提出了更全面的血脂管理要求,非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)和载脂蛋白 B100(ApoB100)得到了不同程度的推荐。该文整合了近年血脂领域在 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB100 临床研究和指南推荐方面的最新进展,并对其临床应用价值进行系统评价。

**关键词:**低密度脂蛋白胆固醇;非高密度脂蛋白胆固醇;载脂蛋白 B;动脉粥样硬化性心血管疾病。

**中图分类号:**R446

**文献标志码:**A

众多遗传学、生物学、循证医学以及流行病学证据一致证实胆固醇是动脉粥样硬化的核心致病性危险因素,血脂管理是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, AsCVD)风险防控的重要途径。随着循证证据的不断更新,各国相继推出新的血脂异常管理指南,血脂管理的核心理念得到统一,即降低胆固醇水平可减少 AsCVD 事件发生。

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)占总胆固醇(total cholesterol, TC)含量 60%~70%,其水平与心血管事件发生呈线性相关,是临床管控 AsCVD 风险的传统靶标。但研究表明,仅关注降低 LDL-C 水平带来的临床获益具有局限性,随着对其他相关血脂代谢指标检验和临床研究证据的积累,非高密度脂蛋白胆固醇(non high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)、载脂蛋白 B100(apolipoprotein B100, ApoB100)作为评估和管理 AsCVD 风险的血脂靶标受到更多关注以及指南推荐,但推荐程度不尽相同。本文将系统阐述 non-HDL-C 以及 ApoB100 两种非传统血脂指标与传统指标 LDL-C 的关系,分析三者在 AsCVD 风险防控中的应用价值,以及国内外血脂指南对三者的推荐情况,为临床合理应用三种血脂指标提供参考。

## 1 LDL-C、non-HDL-C 与 ApoB100 指标的关系

### 1.1 降低 LDL-C 水平仍作为 AsCVD 风险防控的首要靶标

“胆固醇理论”与“LDL-C 定律”强调“LDL-C 为胆固醇干预中的首要靶点,他汀类药物为降低 LDL-C 水平防控 AsCVD 风险的基石”,这一经典理论在临床研究以及实践中反复得到证实。目前研究显示,循环 LDL-C 水平每降低 1 mmol/L,就可以带来 21% 的主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)风险降低<sup>[1]</sup>。一项针对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者进行平

均随访 7 年的降脂方案的探索<sup>[2]</sup>,证明使用依折麦布联合辛伐他汀治疗能够使患者平均 LDL-C 水平达到 53.7 mg/dL。相比辛伐他汀单药治疗组的 69.5 mg/dL,依折麦布联合辛伐他汀治疗组的 MACE 风险降低 2.0%,该研究首次证实 LDL-C 水平从 70 mg/dL 到 54 mg/dL 可带来进一步的临床获益。在他汀和(或)依折麦布应用的基础上,依洛尤单抗进一步将 AsCVD 患者的 LDL-C 平均水平从 70 mg/dL 降至 30 mg/dL,在平均 26 个月的随访过程中获得了 15% 的 MACE 风险的显著降低,该试验为 AsCVD 防控提供了 LDL-C 更低目标水平的证据<sup>[3]</sup>。一项针对 18 924 例新近 ACS 患者进行中位随访 2.8 年的研究<sup>[4]</sup>,首次以 LDL-C<15 mg/dL 作为阈值调整降脂药物的使用,通过阿利西尤单抗大幅降低 LDL-C 水平,从而显著降低 ACS 患者的全因死亡以及 MACE 风险,证实了以 LDL-C 达标与否为导向的剂量滴定调脂模式带来的临床获益,是“胆固醇理论”和“LDL-C 定律”的又一力证。以上研究证实,针对 AsCVD 人群将 LDL-C 水平进一步降低,可带来显著临床获益,为血脂指南的更新提供了有力证据,因此目前 LDL-C 仍是 AsCVD 风险防控的首要靶标。

**1.2 Non-HDL-C 是防控 AsCVD 风险的重要补充** 目前 LDL-C 的评估方法除了酶法直接测定,更多通过 Friedewald 公式间接计算:  $LDL-C(mg/dL) = TC - (HDL-C + TG/5)$ ,可见计算所得 LDL-C 水平受三酰甘油(triglyceride, TG)影响,该公式不适用于 TG>4.5 mmol/L 的情况。

此外,多项研究证据显示 TG 水平亦是 AsCVD 的独立危险因素。遗传学证实多数高 TG 为多基因易感性, *ANGPTL3*、*ANGPTL4*、*APOC3* 等功能缺失性(lost of function, LOF)基因变异会显著降低 TG 水平并减少冠心病患病风险, *APOA5* 杂合子 LOF 突变则会增加 TG 水平和 AsCVD 风险<sup>[5]</sup>。从流行病学角度,针对亚太地区及西方人群进行的荟萃分析证明血清 TG 水平是心血管疾病及死亡的独立预

\* 基金项目:辽宁省教育厅 2019 年度科学研究经费项目(JC2019013);“345”人才工程计划。

作者简介:彭及雅,1997 年生,女,硕士研究生,研究方向为临床心血管病诊疗。

通信作者:张大庆,教授,博士研究生导师,E-mail:zhangdaqing@vip.163.com。

测因子<sup>[6]</sup>。对 4 162 名 ACS 患者的临床研究<sup>[7]</sup>通过他汀治疗使患者 LDL-C 水平达到 1.8 mmol/L 以下后,相对于 TG < 2.3 mmol/L 的患者, TG  $\geq$  2.3 mmol/L 会增加 27% 的 MACE 风险。进一步对 1 501 例 ACS 患者空腹血脂分析<sup>[8]</sup>显示,空腹 TG 每升高 0.113 mmol/L,患者短期 MACE 风险增加 1.4%,长期 MACE 风险增加多达 1.8%。哥本哈根心脏研究<sup>[9]</sup>亦证明,在 LDL-C 达标的 TG  $\geq$  3.0 mmol/L 的患者中, TG 水平升高与 MACE 以及心肌梗死的发生风险呈正相关。

TG 存在于富含三酰甘油的脂蛋白(triglyceride rich lipoproteins,TRLs)中,而 TRLs 主要由极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein,IDL)、乳糜微粒(chylomicron,CM)组成。TRLs 残粒直径较小,可直接进入动脉内皮,且其携带胆固醇量约为低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)的 40 倍,致动脉粥样硬化作用远强于 LDL。然而 TG 受饮食影响较大,测量结果不稳定。研究证明 LDL-C 和 non-HDL-C 水平随着 TG 的升高而增加,且 non-HDL-C 较 LDL-C 与 TG 水平更具相关性<sup>[10]</sup>。non-HDL-C 包括 LDL-C 和 TRLs 中的胆固醇,计算公式为:non-HDL-C = TC - HDL-C。因此,non-HDL-C 代表循环中除 HDL-C 以外所有的致动脉粥样硬化脂蛋白胆固醇,且计算不受 TG 的影响,不受饮食影响,可以稳定反映 TRLs 中的胆固醇和 LDL-C 的水平。

2019 年对欧洲、澳大利亚和北美 44 个队列进行的荟萃研究( $n = 398\ 864$ )证实,non-HDL-C 与长期 AsCVD 风险呈显著正相关<sup>[11]</sup>。对 Framingham 心脏研究中基线无冠心病的冠心病患者( $n = 5\ 794$ )的事后分析证实,LDL-C 达标后 AsCVD 风险仍随 non-HDL-C 升高而增加,但在 non-HDL-C 达标后 LDL-C 不会再额外增加 AsCVD 风险<sup>[12]</sup>。一项纳入 8 项临床试验对 62 154 例使用他汀类药物患者的荟萃分析<sup>[13]</sup>显示,相对于 LDL-C 和 apoB,non-HDL-C 与 MACE 发生的相关性更强。而一项对 868 名急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者的回顾性队列研究<sup>[14]</sup>证明,未达到 non-HDL-C 目标水平的 AMI 患者具有更高的远期 MACE 发生率,而未达到 LDL-C 目标水平而与远期 MACE 的发生无关。因此 non-HDL-C 较 LDL-C 更能准确评估心血管事件风险,且对远期 MACE 的发生具有预测价值,可以作为 LDL-C 预估 AsCVD 风险的补充指标。在合并有高 TG、糖尿病、代谢综合征以及肥胖的患者中,non-HDL-C 更是评估心血管事件风险的首要靶标<sup>[15]</sup>。

**1.3 ApoB 作为 AsCVD 防控靶标逐渐受到推荐** ApoB 作为载脂蛋白是 LDL、IDL、VLDL、CM 等致动脉粥样硬化脂蛋白的构成部分,是细胞识别和摄取脂蛋白的主要位点。其主要亚类 ApoB48 存在于 CM 中,ApoB100 存在于 LDL、IDL 和 VLDL 中。血液中 ApoB48 极少,约为 ApoB100 的 0.1%,故我们提到的 ApoB 通常指的是 ApoB100。ApoB 作为识别位点能够与动脉内皮下细胞外蛋白聚糖结合,介导脂蛋白滞留动脉壁,从而启动动脉粥样硬化进程。LDL-C 代表 LDL 颗粒中胆固醇的质量,non-HDL-C 代表所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒中的胆固醇质量。由于一分子致动脉粥样硬化脂蛋白内仅含一分子 ApoB,且不能在各脂蛋白颗粒间自由

交换,因此 ApoB 具有比 LDL-C 和 non-HDL-C 更精确反映出血液中致动脉粥样硬化脂蛋白的颗粒数的能力。

遗传学研究显示,ApoB 基因突变及基因多态性与 LDL、TG 和 VLDL 水平升高密切相关,与人群 AsCVD 事件风险显著相关<sup>[16]</sup>。Kastelein 等<sup>[17]</sup>对 18 018 例冠心病患者进行 4.9 年的随访发现,在经他汀治疗使 TC 达标后 LDL-C 与心血管事件相关性消失,而 apoB 和 non-HDL-C 与心血管事件仍存在相关性并可预测冠状动脉事件。早年韩国研究显示,ApoB 相较于 non-HDL-C 能够更好识别代谢综合征患者<sup>[18]</sup>。Karasek 博士报道,ApoB 较 non-HDL-C 与内皮功能稳态和颈动脉内中膜厚度更具相关性<sup>[19]</sup>。李建军教授团队报道,我国女性心肌梗死患者中 ApoB 预测冠状动脉粥样硬化病变的能力优于 LDL-C 和 non-HDL-C<sup>[20]</sup>。Fonseca 等<sup>[21]</sup>研究显示,对于糖尿病患者仅使用 LDL-C 作为评估风险具有局限性,而 ApoB 和 non-HDL-C、ox-LDL 具有补充价值。对英国生物库的基线血脂水平与心血管事件的发生(总 346 686 例对象,6 216 例事件)进行分析,发现 ApoB 相比于 LDL-C 和 non-HDL-C,具有更强的与心血管事件的关联性<sup>[22]</sup>。Sniderman 等<sup>[23]</sup>对缺血性心血管事件中 LDL-C、non-HDL-C 和 ApoB 相对风险进行估计,同样发现与 LDL-C 降低 40% 相比,non-HDL-C 降低 40% 将在 10 年内减少 20 万心血管事件,ApoB 降低 40% 将避免 50 万个事件,可见 ApoB 相对于 LDL-C 和 non-HDL-C 对缺血事件更具预测价值。一项对 7 个经他汀治疗的大型对照试验的荟萃分析进一步证明,ApoB 水平降低与他汀降脂带来的心血管风险获益关系也更为密切<sup>[24]</sup>。

在 152 名 2 型糖尿病和慢性肾脏疾病患者中,LDL-C 水平达目标患者中,分别有 16.3% (ADA/ACC 标准)、6.5% (ESC/EAS 标准)和 39.1% (基于人群的标准) ApoB 高于目标;而在 non-HDL-C 水平达标的患者中,ApoB 超过目标的比例分别为 10.5% (ADA/ACC 标准)、1.2% (ESC/EAS 标准)和 29.6% (基于人群的标准)<sup>[25]</sup>。可见设定治疗目标的标准不同会导致临床决策的区别,将 ApoB 纳入常规临床评估中能够确定适合进一步强化降脂治疗的人群。

临床证据证明,ApoB 作为一个疗效监测指标对 AsCVD 风险具有更佳的预测价值,尤其在他汀治疗后以及糖尿病、慢性肾功能不全、代谢综合征人群中<sup>[15]</sup>。但 ApoB 在检测过程中,受性别、年龄、妊娠等影响,变异较高,尚缺乏标准化的测定方法。且在 LDL-C 占据临床血脂检测主导地位的情况下,ApoB 普及度不足,缺乏临床应用经验,目前尚无明确证据表明增加额外费用检验 ApoB 会带来进一步临床获益。因此 ApoB 能否成为临床常规检测项目,目前仍依赖于检测方法标准化,有关心血管风险管理获益的进一步研究,以及临床血脂管理模式的改变。

## 2 目前血脂指南对血脂指标的推荐

绝大多数的国内外血脂异常防治指南仍强调将 LDL-C 作为 AsCVD 风险防控的首要靶标。2016 年中国成人血脂异常防治指南<sup>[26]</sup>推荐使用 LDL-C 为首要干预靶点,并依据 AsCVD 风险等级设定了不同的 LDL-C 治疗目标值。2019

年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化化学会 (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) 血脂异常管理指南<sup>[15]</sup>进一步拓展了极高危人群的范围,对所有危险分层人群全面下调 LDL-C 治疗目标值,将极高危 AsCVD 风险的患者的推荐治疗目标制定为 LDL-C < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL),且降低至少 50% (1, A)。2019 年发布的中国胆固醇教育计划 (China Cholesterol Education Program, CCEP) 专家建议<sup>[27]</sup>,提出我国 AsCVD“超高危”人群的概念,并推荐此类人群 LDL-C 水平降至 1.4 mmol/L 以下,或达到基线水平上  $\geq 50\%$  降幅。

同时各国血脂指南也逐渐将 non-HDL-C 作为血脂靶标,但推荐程度不同。2014 年 5 月美国血脂学会 (National Lipid Association, NLA)<sup>[28]</sup>首次将 non-HDL-C 与 LDL-C 均作为 AsCVD 的一、二级预防的首要目标,且认为前者价值优于后者。而 2016 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南<sup>[29]</sup>提出 non-HDL-C 是 TRLs 的替代指标,仅作为 LDL-C 达标后血脂异常干预的次要靶标。2016 年中国血脂指南<sup>[26]</sup>强调在 TG 水平轻中度升高 (2.3 ~ 5.6 mmol/L) 的患者中应同时做到 non-HDL-C 达标。在 2019 年 ESC/EAS<sup>[15]</sup>更详细提出 non-HDL-C 对糖尿病、肥胖、高 TG 和极低 LDL-C 水平的患者具有更高的评估价值后,2021 年发布的中国心血管病一级预防指南<sup>[30]</sup>进一步推荐 non-HDL-C 在上述特定人群的极高危患者中可以替代 LDL-C 作为风险评估和降脂治疗的首要目标。可见 non-HDL-C 的临床应用价值正在被逐步认可。

虽然 ApoB 与 AsCVD 已有遗传学、流行病学等证据证明其临床获益,但相比 LDL-C 和 non-HDL-C 尚不够充分,临床医生对其认识不足,因此各国血脂指南对 ApoB 进行了谨慎的推荐。2017 年美国临床内分泌协会/美国内分泌协会 (American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AACE/ACE) 指南<sup>[31]</sup>针对 ApoB 做出了最为积极的推荐,将 ApoB 作为“极端高危”患者的最佳检测血脂指标,以 ApoB < 70 mg/dL 作为治疗目标。2018 年美国心脏学会/美国心脏病学会 (American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC) 指南<sup>[32]</sup>提出 non-HDL-C 与 ApoB 联合比单独使用 LDL-C 具有更好的预测价值,推荐 TG  $\geq 200$  mg/dL 患者应检测 ApoB, ApoB > 130 mg/dL 同等于 LDL-C  $\geq 160$  mg/dL 构成风险增强因素,由此用于指导他汀类药物治。2019 年 ESC/EAS 指南<sup>[15]</sup>与中国心血管病一级预防指南<sup>[30]</sup>进一步指出 ApoB 可以作为临床诊治的主要手段之一,尤其对合并高 TG、糖尿病、肥胖、代谢综合征或极低 LDL-C 水平的患者,认为 ApoB 优于 non-HDL-C 可作为 LDL-C 的替代指标。

### 3 总结和展望

从现有证据和指南推荐以及临床医生和患者的接受度考虑,LDL-C 仍是 AsCVD 风险防控的首要靶标。但只追求 LDL-C 水平达标对于全面评估和防控 AsCVD 风险存在较多局限性。致动脉粥样硬化脂蛋白组成是复杂的,只有全面强化血脂管理才可能进一步降低 AsCVD 风险。non-HDL-C 可以代表所有致动脉粥样硬化性脂蛋白所包含的胆固醇水

平,尤其是在高 TG、糖尿病、代谢综合征等患者中,较 LDL-C 具有更强的风险预测能力。虽然有研究显示 non-HDL-C 风险预测能力受种族、性别、年龄、CRP 及肾功能等多种因素影响<sup>[33]</sup>,但由于其精确性,不需要额外费用,无需空腹采血,可操作性强,更适用于临床实践检验工作,目前被指南推荐作为 AsCVD 风险评估的次要靶标,可作为 AsCVD 风险评估和防控的重要补充。有证据证明 ApoB 较 LDL-C 甚至 non-HDL-C 更具 AsCVD 风险预测价值,部分指南对其进行了积极地推荐,但有关 ApoB 的研究缺乏更多循证证据,且 ApoB 的检测带来的额外费用不利于开展临床实践检验工作,因此目前将 ApoB 在 AsCVD 的防控中作为增强风险评估因素和血脂管理的次要或替代指标均较为合理。未来血脂与 AsCVD 风险防控的临床研究应关注非传统血脂指标 non-HDL-C、ApoB 等来补充 LDL-C 的不足。随着血脂指标检测方法的改进以及证据的充分积累,制定个体化全面血脂管理方案以进一步降低 AsCVD 风险是大势所趋。

### 4 参考文献

- [1] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington WG, Emberson J, *et al.* Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 829-839.
- [2] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [3] Hamilton P. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54(4): 511.
- [4] Maki KC. The ODYSSEY Outcomes trial: Clinical implications and exploration of the limits of what can be achieved through lipid lowering[J]. *J Clin Lipidol*, 2018, 12(5): 1102-1105.
- [5] Stitzel NO, Khera AV, Wang X, *et al.* ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(16): 2054-2063.
- [6] Liu J, Zeng FF, Liu ZM, *et al.* Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies[J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 159.
- [7] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, *et al.* Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(7): 724-730.
- [8] Schwartz GG, Abt M, Bao W, *et al.* Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(21): 2267-2275.
- [9] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(7): 610-619.
- [10] Vallejo-Vaz AJ, Leiter LA, Del Prato S, *et al.* Triglyceride concentrations and non-high-density lipoprotein cholesterol goal attainment

- in the ODYSSEY phase 3 trials with alirocumab[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(15): 1663-1674.
- [11] 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.
- [12] Liu J, Sempos CT, Donahue RP, *et al.* Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(10): 1363-1368.
- [13] 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.
- [14] Wongcharoen W, Sutthiwutthichai S, Gunaparn S, *et al.* Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol?: a retrospective study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 10.
- [15] 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.
- [16] Cantey EP, Wilkins JT. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: an update[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(2): 130-136.
- [17] 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.
- [18] Han JH, Park HS, Kim JA, *et al.* Apolipoprotein B is a better marker than non-HDL-cholesterol for the metabolic syndrome in Koreans[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 333-338.
- [19] Karasek D, Vaverkova H, Cibickova L, *et al.* Apolipoprotein B vs non-high-density lipoprotein cholesterol: Association with endothelial hemostatic markers and carotid intima-media thickness [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2): 442-449.
- [20] Zhang HW, Zhao X, Zhang Y, *et al.* ApoB is superior to LDL-C or non-HDL-C as a lipid marker for predicting the presence and severity of atherosclerosis in female patients with myocardial infarction [J]. *Hellenike Kardiologike Epitheorese*, 2017, 58(3): 223-225.
- [21] Fonseca L, Paredes S, Ramos H, *et al.* Apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol reveal a high atherogenicity in individuals with type 2 diabetes and controlled low-density lipoprotein-cholesterol[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 127.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Thanassoulis G, Williams K, Ye KY, *et al.* Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000759.
- [25] Boronat M, García-Cantón C, López-Ríos L, *et al.* Potential implications of the choice among three alternative treatment targets for apolipoprotein B100 in the management of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11(1): 53-59.
- [26] 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]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [27] 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议 (2019)[J]. *中华内科杂志*, 2020(01): 18-22.
- [28] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, *et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(5): 473-488.
- [29] Catapano AL, Graham I, de Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(2): 115.
- [30] 中国心血管病一级预防指南[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(1): 44.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Li CY, Ford ES, Tsai J, *et al.* Serum Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration and risk of death from cardiovascular diseases among US adults with diagnosed diabetes: the Third National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1): 1-12.

( 收稿日期:2020-12-08 )

( 本文编辑:王海燕 )