

血浆致动脉硬化指数对早发急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后预后的影响

万进东^{1,2}, 王丹^{1,2}, 刘森^{1,2}, 阚竞宇^{1,2}, 周鹏^{1,2}, 王沛坚^{1,2}

(1.成都医学院第一附属医院心血管内科,四川省成都市 610500;

2.衰老与血管稳态四川省高校重点实验室,四川省成都市 610500)

[关键词] 血浆致动脉硬化指数; 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 全因死亡; 主要心脑血管不良事件

[摘要] **目的** 评价血浆致动脉硬化指数(AIP)对早发急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后预后的影响。**方法** 入选 208 例接受单纯 PCI 术的早发 ACS 患者(男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁),以 AIP=0.06 为切点分为致动脉硬化表型组($n=155$)和非致动脉硬化表型组($n=53$),比较两组患者的临床特征。PCI 术后对患者进行 1 年的随访,比较两组患者的病死率和主要心脑血管不良事件(MACCE)的发生率。**结果** 致动脉硬化表型组的全因死亡率、MACCE 发生率明显高于非致动脉硬化表型组(分别为 11.0%比 1.9%, $P<0.05$; 24.5%比 11.3%, $P<0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示,AIP 与早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年 MACCE 独立相关(OR=2.139,95%CI:1.426~3.209, $P<0.05$);多变量 Cox 比例风险模型分析结果显示,AIP 为早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年全因死亡的独立预测因子(HR=1.347,95%CI:1.137~2.879, $P<0.05$)。**结论** AIP 对早发 ACS 患者 PCI 术后全因死亡和 MACCE 的发生具有一定的预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Impact of atherogenic index of plasma on prognosis in patients with premature acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention

WAN Jindong^{1,2}, WANG Dan^{1,2}, LIU Sen^{1,2}, KAN Jingyu^{1,2}, ZHOU Peng^{1,2}, WANG Peijian^{1,2}

(1.Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China;

2.Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis of Sichuan Higher Education Institutes, Chengdu, Sichuan 610500, China)

[KEY WORDS] atherogenic index of plasma; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; all cause death; major adverse cardiovascular and cerebrovascular events

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the impact of atherogenic index of plasma (AIP) on prognosis in patients with premature acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 208 premature ACS patients (male ≤ 55 years old, female ≤ 65 years old) with PCI were studied. According to the cutpoint of AIP at 0.06, the patients were classified as atherogenic phenom group ($n=155$) and non-atherogenic phenom group ($n=53$). The patients were followed-up for 1 year. The basic clinical characteristics, incidences of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) were compared between two groups. **Results** Atherogenic phenom group had higher mortality, higher rate of MACCE than those in non-atherogenic phenom group (11.0% vs 1.9%, $P<0.05$; 24.5% vs 11.3%, $P<0.05$, respectively). Multiple factor Logistic analysis revealed that AIP was independently associated with MACCE among patients with premature ACS at 1 year after PCI (OR=2.139, 95%CI: 1.426~3.209, $P<0.05$). Multiple Cox proportional hazard analysis showed that AIP was an independent predictor for all cause death among

[收稿日期] 2017-10-27

[修回日期] 2017-12-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81400289,81641058);四川省科技厅应用基础研究计划项目(2015JY0275);四川省科技计划青年基金项目(2016JQ0032);北京力生心血管健康基金会领航基金项目(LHJJ20157620)

[作者简介] 万进东,硕士,主要从事冠心病的临床研究,E-mail 为 1156713553@qq.com。通信作者王沛坚,博士,副教授,主要从事心血管及代谢性疾病的基础及临床研究,E-mail 为 wpjmed@aliyun.com。

patients with premature ACS at 1 year after PCI (HR = 1.347, 95% CI: 1.137~2.879, $P < 0.05$). **Conclusion** AIP has a certain predictive value for all-cause death and MACCE after PCI in patients with premature ACS.

近年来,随着我国冠心病发病率的升高且呈现日益年轻化的趋势,接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的早发急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者逐年增加。在临床实践中,冠心病发病年龄男性 ≤ 55 岁或女性 ≤ 65 岁称为早发冠心病,早发ACS是其中最严重的类型,发病急、进展快且预后差^[1]。目前研究^[2]表明,传统单纯单项血脂指标异常已不能完全解释和预测心血管疾病发病及转归,血脂异常存在个体差异性、复杂性,因此探索新的血脂综合指标对心血管疾病预测及评价已成为近年的研究热点。血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)作为一项新的血脂综合指标,可在一定程度上反映人体动脉粥样硬化的发生及病变程度,尤其是与冠心病的发生发展密切相关^[3],但其与早发ACS患者预后的研究鲜有报道。本文回顾分析我院早发ACS患者临床资料,并在患者PCI术后随访1年,在此基础上探讨AIP与早发ACS患者近远期预后的相互关系,旨在为早发冠心病患者的诊治工作提供一个简便、实用、经济可靠的预测指标。

1 资料和方法

1.1 研究对象

入选2013年6月至2016年6月于成都医学院第一附属医院心血管内科住院行PCI术的ACS患者208例。入组标准:①男性 ≤ 55 岁,女性 ≤ 65 岁;②所有患者的第一诊断为ACS,且诊断标准参照文献^[4-5];③临床资料齐全,住院期间行PCI术的早发ACS患者有详细的冠状动脉造影资料。排除标准:①合并急慢性感染、严重肝肾功能不全;②既往心功能不全、心脏瓣膜病,接受冠状动脉介入术、冠状动脉搭桥术者;③合并其他慢性疾病如免疫系统疾病、结缔组织病、血液系统疾病等;④随访期间失访的患者。

1.2 分组方法

根据Dobiášová等^[6]通过大样本研究将AIP定义为甘油三酯(triglyceride, TG)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)比值的对数,以低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)颗粒直径小于25.5 nm为致

动脉硬化表型,而25.5 nm对应的AIP为0.06。因此以AIP值0.06为切点,将研究对象分为致动脉硬化表型组:AIP ≥ 0.06 ,共155例;非致动脉硬化表型组:AIP < 0.06 ,共53例。分别收集两组患者的临床基线资料,包括年龄、性别、冠心病相关危险因素、辅助检查、冠状动脉造影结果等。并计算AIP = $\log(TG/HDLC)$ 。

1.3 冠状动脉病变评估

提取住院期间行PCI的早发ACS患者的手术记录。冠状动脉造影由心内科导管室专业医师操作,根据病变及血管情况,选择指引导管及支架,操作过程按常规方法进行。根据冠状动脉造影标准,冠状动脉前向血流达心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)3级,且残余狭窄 $< 10\%$ 为PCI成功的客观指标^[7]。详细记录左前降支(left anterior descending artery, LAD)、回旋支(left circumflex artery, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)及左主干(left main artery, LM)的血管狭窄程度,当狭窄程度 $\geq 50\%$ 定义为病变血管^[8],分别统计两组患者单支、双支及三支血管病变的人数,初步评估患者的冠状动脉病变严重程度。

1.4 随访和预后评估

分别收集两组患者PCI术后7天、1个月、6个月、1年的临床资料,若患者已出院则电话或门诊随访,根据研究目标不同分为主要终点事件和次要终点事件。主要终点事件为上述随访期内的全因死亡率;次要终点事件为:①主要不良心脑血管事件^[9](major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE),包括由心源性死亡、再次心肌梗死、心功能恶化、靶血管血运重建、脑卒中组成的复合终点事件;②住院期间出血事件^[10]:包括与PCI操作及使用抗凝、抗血小板药物等治疗相关的出血事件。

1.5 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率或百分数表示,采用 χ^2 检验。非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U检验;相关分析采用Pearson相关分析。两组间生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线法,生存率比较采用Log-rank检验。应用Logistic回归分析对MACCE的危险因素进行多因素分析,采用Cox比例风险模

型评价 AIP 对早发 ACS 患者全因死亡的影响。以 Prism6.01 软件绘制 Kaplan-Meire 生存曲线图, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

本研究共纳入早发 ACS 患者 208 例, 其中致动脉硬化表型组 155 例, 非致动脉硬化表型组 53 例, 致动脉硬化表型组在早发 ACS 患者中占 74.52%。与非致动脉硬化表型组相比, 致动脉硬化表型组患者男性比例较大, 体质指数 (body mass index, BMI) 相对偏高 ($P < 0.05$)。两组患者的年龄、高血压、糖尿病、高脂血症及饮酒史方面无明显差异, 但致动脉硬化表型组吸烟、冠心病家族史比例明显高于非致动脉硬化表型组 ($P < 0.05$)。此外, 实验室检查中, 致动脉硬化表型组的 TG、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 及尿酸水平均高于非致动脉硬化表型组, 而 HDLC 低于非致动脉硬化表型组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 两组患者的左心室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF)、左心室收缩期末容积 (LVESV) 等无统计学差异 (表 1)。

表 1. 两组患者临床基线资料的比较

Table 1. Basic line information of two groups

项 目	致动脉硬化 表型组 ($n = 155$)	非致动脉硬化 表型组 ($n = 53$)	P 值
年龄 (岁)	52.44±6.79	49.45±5.95	0.410
男性 [例 (%)]	136 (87.7)	42 (79.2)	0.006
BMI (kg/m^2)	26.41±3.12	24.87±3.51	0.003
吸烟 [例 (%)]	113 (72.9)	27 (50.9)	0.004
饮酒 [例 (%)]	32 (20.6)	10 (18.9)	0.845
高血压 [例 (%)]	65 (41.9)	22 (41.5)	0.957
糖尿病 [例 (%)]	42 (27.1)	12 (22.6)	0.589
高脂血症 [例 (%)]	94 (60.6)	31 (58.5)	0.871
冠心病家族史 [例 (%)]	34 (21.9)	5 (9.4)	0.044
TG (mmol/L)	3.51±0.57	1.20±0.50	<0.001
TC (mmol/L)	5.45±1.10	5.02±0.51	0.008
HDLC (mmol/L)	1.19±0.18	1.33±0.22	<0.001
LDLC (mmol/L)	3.31±0.91	3.14±0.87	0.238
空腹血糖 (mmol/L)	6.55±1.76	6.36±1.90	0.512
尿酸 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	365.37±52.56	320.91±32.43	<0.001
LVEF (%)	54.77±12.34	54.26±6.51	0.777
LVESV (mL)	50.26±9.53	51.92±8.07	0.255

2.2 介入治疗资料

致动脉硬化表型组双支病变血管比例及 Gensini 积分明显高于非致动脉硬化表型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余穿刺部位、PCI 类型、PCI 血管、支架直径及数量等差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 2)。AIP 与 Gensini 积分之间的 Pearson 相关性分析结果表明, AIP 与 Gensini 评分呈正相关 ($r = 0.317, P < 0.01$)。

表 2. 两组患者的介入治疗结果比较

Table 2. Comparison of PCI results between two groups

项 目	致动脉硬化 表型组 ($n = 155$)	非致动脉硬化 表型组 ($n = 53$)	P 值
桡动脉穿刺 [例 (%)]	138 (89.0)	48 (90.6)	0.492
股动脉穿刺 [例 (%)]	17 (11.0)	5 (9.4)	0.492
急诊 PCI [例 (%)]	116 (74.8)	34 (64.2)	0.157
择期 PCI [例 (%)]	30 (19.4)	17 (32.1)	0.085
补救 PCI [例 (%)]	9 (5.8)	2 (3.8)	0.733
单支病变 [例 (%)]	67 (43.2)	35 (66.0)	0.004
双支病变 [例 (%)]	46 (29.7)	7 (13.2)	0.018
三支病变 [例 (%)]	42 (27.1)	11 (20.8)	0.465
慢性闭塞性病变 [例 (%)]	17 (11.0)	4 (7.5)	0.603
PCI 血管 [例 (%)]			
LM	5 (3.2)	1 (1.9)	0.521
LAD	142 (91.6)	47 (88.7)	0.582
LCX	30 (19.4)	8 (15.1)	0.544
RCA	34 (21.9)	11 (20.8)	0.857
支架数量 (个)	1.86±0.806	1.70±0.749	0.188
支架直径 (mm)	2.76±0.46	2.62±0.520	0.071
Gensini 积分 (分)	42.31±8.97	38.60±9.36	0.011

2.3 随访结果

本研究中位随访时间为 360 天, 经过 1 年随访发现, 两组患者在再次心肌梗死、心功能恶化、靶血管血运重建和脑卒中方面差异均无统计学意义。但致动脉硬化表型组心源性死亡、全因死亡率、住院期间出血事件发生率较非致动脉硬化表型组明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。Kaplan-Meire 生存曲线显示致动脉硬化表型组与非致动脉硬化表型组的生存率差异有统计学意义 ($P = 0.011$, 图 1)。

2.4 全因死亡和心源性死亡的多变量 Cox 比例风险回归分析

在逐步校正了 TG、TC、HDLC、尿酸、单支血管

病变、双支血管病变等相关因素后,多因素 Cox 比例风险回归模型纳入的协变量包括年龄、性别、BMI、吸烟史、冠心病家族史及 AIP。结果表明,与早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年内的全因死亡相关的因素有:冠心病家族史和 AIP;与心源性死亡相关的因素有:吸烟和 AIP。AIP 是预测早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年全因死亡的独立相关因素 (HR = 1.347, 95% CI: 1.137~2.879, $P < 0.05$; 表 4)。

表 3. 两组随访结果比较

Table 3. Comparison of follow-up results in two groups

项 目	致动脉硬化 表型组 (n=155)	非致动脉硬化 表型组 (n=53)	P 值
MACCE [例 (%)]	38 (24.5)	6 (11.3)	0.042
心源性死亡	11 (7.1)	0 (0)	0.046
再次心肌梗死	10 (6.5)	2 (3.8)	0.470
心功能恶化	8 (5.2)	2 (3.8)	0.684
靶血管血运重建	7 (4.5)	1 (1.9)	0.390
脑卒中	2 (1.3)	1 (1.9)	0.753
全因死亡 [例 (%)]	17 (11.0)	1 (1.9)	0.042
住院期间出血事件 [例 (%)]	18 (11.6)	1 (1.9)	0.034

表 4. 全因死亡及心源性死亡的 Cox 比例风险回归分析

Table 4. Multivariate analysis of Cox proportional hazard model due to all cause mortality and cardiac death

项 目	全因死亡		心源性死亡	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄	0.987 (0.919~1.159)	0.714	0.959 (0.871~1.056)	0.392
男性	0.774 (0.224~2.674)	0.686	5.033 (0.013~6.522)	0.405
BMI	1.024 (0.890~1.179)	0.737	1.050 (0.876~1.259)	0.595
吸烟	2.458 (0.711~8.489)	0.155	4.938 (1.195~6.158)	0.036
冠心病家族史	3.082 (1.373~4.274)	0.039	6.059 (0.280~8.400)	0.104
AIP	1.347 (1.137~2.879)	0.026	1.160 (1.047~1.547)	0.003

表 5. MACCE 和住院期间出血事件的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis of MACCE and bleeding events

项 目	MACCE		住院期间出血事件	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
男性	1.015 (0.978~1.052)	0.435	1.127 (0.974~2.083)	0.323
吸烟	3.014 (1.004~5.047)	0.012	2.011 (0.136~3.562)	0.107
BMI	1.058 (0.946~1.183)	0.326	1.042 (0.902~1.203)	0.578
尿酸	1.006 (0.999~2.013)	0.083	1.012 (0.993~2.012)	0.609
AIP	2.139 (1.426~3.209)	0.021	1.778 (0.292~2.076)	0.616

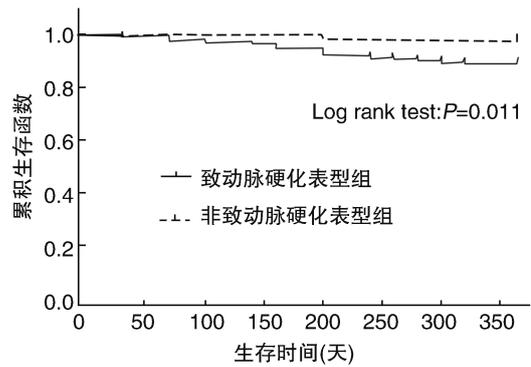


图 1. 两组患者生存曲线

Figure 1. Survival curves of two groups

2.5 MACCE 和住院期间出血事件的多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,男性、BMI、吸烟、尿酸和 AIP 是早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年内 MACCE 和住院期间出血事件的相关因素。多因素 Logistic 回归分析表明,在校正了单因素分析中的相关变量后,吸烟和 AIP (OR = 2.139, 95% CI: 1.426~3.209, $P < 0.05$) 是早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年内 MACCE 发生的独立相关因素 (表 5)。

3 讨论

随着人们生活水平、饮食习惯和精神压力的不断改变,近年来我国 ACS 的发病率和死亡率逐渐升高,尤其是中青年罹患 ACS 不但严重威胁生命健康,也给家庭、社会带来了沉重的经济负担,因而亟需引起人们的广泛关注。血脂代谢紊乱是动脉粥样硬化的最重要危险因素^[11]。最新研究^[12]显示,AIP 较单项血脂测定更能准确地反映患者脂质代谢的综合水平,可初步预测冠状动脉病变,并能早期诊断及评估冠心病的发生,具有较强的应用及临床实用价值,明显优于现有的传统单项血脂指标。

目前有关 AIP 对早发 ACS 患者 PCI 术后预后影响的研究报道不多。既往研究^[13]证实,AIP 增高使罹患冠心病的风险增加,并可能影响其病变的发生、发展;此外,AIP 结合冠心病的传统危险因素能够更全面地评估冠心病发生的风险,是冠心病的独立预测因子,可用于冠心病二级预防的观察指标^[14]。本研究则进一步证实 AIP 不仅与早发 ACS 患者的冠状动脉病变密切相关,而且对评估早发 ACS 患者的预后有一定的临床价值。本研究结果提示,以 LDLC 颗粒直径 25.5 nm 对应的 AIP 值为 0.06 作为评价致动脉硬化表型的量化指标,致动脉硬化表型组双支病变血管比例及 Gensini 积分明显高于非致动脉硬化表型组。此外,多因素 Logistic 回归分析表明 AIP 是早发 ACS 患者 PCI 术后 1 年内 MACCE 发生的独立相关因素,这与 Hoogeveen 等^[15]的研究结果类似。同时,本研究对早发 ACS 患者预后分析显示,AIP 增高会显著增加早发 ACS 患者的死亡率和 MACCE 事件的发生率,Kaplan-Meier 生存曲线也提示 AIP 增高的早发 ACS 患者 1 年生存率明显低于对照组,说明 AIP 对早发 ACS 患者的预后有影响;在校正了多个混杂因素后 AIP 仍然与患者的预后相关,这与 Arai 等^[16]的研究结果类似,提示 AIP 对早发 ACS 患者的预后影响可能存在除炎症以外的其他病理生理机制,但有待进一步研究。需要指出的是,早发 ACS 患者动脉硬化的发生是多因素共同作用的结果,同时也不排除吸烟、TG、TC 及尿酸等暴露的传统危险因素越早、越多,发生动脉粥样硬化的可能性越大,患者的死亡风险也会增加。在冠心病的进展过程中,不同大小的 LDLC 致动脉粥样硬化的能力存在差异,其中更为敏感的体积小而密度高的 LDL (sd-LDL) 与冠心病的关系最为密切,是冠心病发生的独立危险因

素^[16]。研究发现,临床上尚无简便可靠的实用方法检测 sd-LDL,但 AIP 可作为 LDL 颗粒直径的一个间接指标反映 sd-LDL 的大小,即 AIP 值越高,sd-LDL 颗粒直径越小,可能更易发生动脉粥样硬化^[15]。sd-LDL 致冠状动脉粥样硬化的机制尚不明确,可能包括^[15-18]:① sd-LDL 颗粒直径较小,更易侵入血管内皮并沉积于内膜,且易与动脉血管内皮上的糖蛋白结合,黏附血管壁后导致胆固醇沉积,同时不易与血浆 LDL 受体结合致使清除速率降低;② sd-LDL 更易氧化后被巨噬细胞摄取而形成泡沫细胞,泡沫细胞融合破裂,释放出大量胆固醇,从而构成粥样硬化斑块的核心部分;③ sd-LDL 自身携带的甘油三酯也更易导致脂质的堆积,加速脂纹和粥样斑块的形成,使管腔狭窄。需要指出的是,本研究为回顾性分析,尚存在一些局限性,例如样本量尚不足,需要进一步增加样本量进行研究且后续需补充前瞻性研究加以证实。

综上,AIP 是早发 ACS 患者 PCI 术后发生 MACCE 和全因死亡的独立相关因素,具有较好的预测效果。尤其重要的是,AIP 只需通过 TG/HDL 进行对数计算就能得到,其检测简单方便、经济易行,适合临床广泛开展。此外,AIP 较单项血脂指标更加敏感,特别是当某些血脂指标在正常范围内,AIP 的升高对评估冠状动脉风险起到独立预测作用的价值更高。

[参考文献]

- [1] Hindieh W, Pilote L, Cheema A, et al. Association between family history, a genetic risk score, and severity of coronary artery disease in patients with premature acute coronary syndromes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(6): 1286-1292.
- [2] Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Thorleifsson G, et al. Variants with large effects on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary disease [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(6): 634-639.
- [3] Shen S, Lu Y, Qi H, et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma [J]. *Medicine*, 2016, 95(24): e3 866.
- [4] Pelletier R, Khan N A, Cox J, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2): 127-135.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4): 73-80.

- [6] Dobiášová M, Frohlich J, Šedová M, et al. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 566-571.
- [7] Hawkins B M, Stavrakis S, Rousan T A, et al. Coronary slow flow[J]. *Circ J*, 2012, 76(4): 936-942.
- [8] Robaei D, Back L M, Ooi S Y M, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold implantation in real world and complex coronary disease: procedural and 30-day outcomes at two Australian centres[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(9): 854-859.
- [9] Meredith I T, Worthley S G, Whitbourn R J, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISE I study[J]. *EuroIntervention*, 2014, 9(11): 1264-1270.
- [10] Mehran R, Rao S V, Bhatt D L, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials[J]. *Circulation*, 2011, 123(23): 2736-2747.
- [11] Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths [J]. *Lancet*, 2007, 370(9602): 1829-1839.
- [12] Regmi P, Baral B, Raut M, et al. Atherogenic index of plasma for prediction of future cardiovascular disease in prediabetes and diabetes population[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: e120.
- [13] Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaiyan M, et al. Atherogenic index of plasma (AIP): a marker of cardiovascular disease[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2015, 29(25): 240-249.
- [14] James S R, Ray L, Ravichandran K, et al. High atherogenic index of plasma in subclinical hypothyroidism: implications in assessment of cardiovascular disease risk[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(5): 656-661.
- [15] Hoogeveen R C, Gaubatz J W, Sun W, et al. Small dense LDL 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.
- [16] Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(2): 195-203.
- [17] Wadhwa R K, Steen D L, Khan I, et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 472-489.
- [18] 于洪伟, 刘奇峰, 魏岚萍. 血浆致动脉硬化指数对冠心病的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(9): 899-903.
- (此文编辑 许雪梅)