

低密度脂蛋白亚型与冠状动脉病变程度的关系

刘广彬, 夏光伟, 龚开政, 张振刚, 黄华康

(扬州大学附属医院 扬州市第一人民医院, 江苏省扬州市 225001)

[关键词] 低密度脂蛋白亚型; 小而密低密度脂蛋白; 冠状动脉疾病

[摘要] **目的** 评价 Lipoprint System 检测的低密度脂蛋白亚型与冠状动脉病变程度的相关性。**方法** 回顾性搜集冠心病患者 139 例, 所有患者应用 Lipoprint System 对低密度脂蛋白亚型进行定量分析, 并行冠状动脉造影检查, 计算病变血管支数及 Gensini 评分, 比较血管三支病变组与简单病变组、Gensini 评分高分患者与低分患者的临床特征及脂蛋白亚型的差异, 通过 Logistic 回归分析低密度脂蛋白亚型与冠状动脉病变程度的相关性。**结果** 与简单病变组比较, 三支病变组低密度脂蛋白 (LDL3)、小而密低密度脂蛋白 (sdLDL)、sdLDL 浓度百分比升高 ($P < 0.05$), LDL1 ~ 2 浓度百分比降低 ($P < 0.05$)。三支病变组高血压、糖尿病比例高 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示高血压、糖尿病、糖化血红蛋白 (HbA1c)、LDL3、sdLDL、sdLDL 浓度百分比与三支血管病变呈正相关, LDL1 ~ 2 浓度百分比与三支血管病变呈负相关。与 Gensini 低分组比较, Gensini 高分组极低密度脂蛋白 (VLDL)、总胆固醇 (TC)、非高密度脂蛋白 (nonHDL)、甘油三酯 (TG)、LDL3、LDL4、LDL6、sdLDL、sdLDL 浓度百分比升高 ($P < 0.05$), LDL1 ~ 2 浓度百分比降低 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示高血压、HbA1c、LDL6、LDL7、sdLDL、sdLDL 浓度百分比与 Gensini 评分呈正相关, LDL1 ~ 2 浓度百分比与 Gensini 评分呈负相关。**结论** sdLDL 及 sdLDL 浓度百分比与冠状动脉病变程度正相关, LDL1 ~ 2 浓度百分比与冠状动脉病变程度负相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between low density lipoprotein subfractions and severity of coronary artery disease

LIU Guangbin, XIA Guangwei, GONG Kaizheng, ZHANG Zhengang, HUANG Huakang

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, the First People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[KEY WORDS] low density lipoprotein subfractions; small and dense low-density lipoprotein; coronary artery disease

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the correlation between the low-density lipoprotein subfractions detected by the Lipoprint method and the degree of coronary artery disease. **Methods** 139 patients with coronary heart disease were retrospectively analyzed, all patients undergo the quantitative analysis of low-density lipoprotein subfractions with Lipoprint system, coronary angiography, calculation of diseased vessel count and Gensini score, comparison of the clinical characteristics and lipoprotein subfractions of patients between three-vessel disease group and simple disease group as well as high scores in Gensini scores and low scores. Logistic regression was used to evaluate the correlation between low density lipoprotein subfractions and the severity of coronary lesions. **Results** Compared with the simple lesion group, the concentration of low density lipoprotein (LDL3), small and dense low-density lipoprotein (sdLDL), and sdLDL percentage in the three-vessel disease group increased ($P < 0.05$), and the concentration percentage of LDL1 ~ 2 decreased ($P < 0.05$).

The proportion of hypertension and diabetes in the three-vessel disease group was high ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes, hemoglobin A1c (HbA1c), LDL3, sdLDL and the concentration percentages of sdLDL were positively correlated with three-vessel disease, and the concentration percentage of LDL1 ~ 2 was negatively correlated with three-vessel disease. Compared with the Gensini Score (GS) low group, very low density lipoprotein (VLDL), total cholesterol (TC), non high density lipoprotein (nonHDL), triglyceride (TG), LDL3, LDL4, LDL6, sdLDL, and the concentration percentage of sdLDL increased in GS high group ($P < 0.05$), and the concentration

[收稿日期] 2019-03-21

[修回日期] 2019-08-10

[基金项目] 中华医学会心血管分会领航基金项目 (LHJJ20140321)

[作者简介] 刘广彬, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 18994872327@189.cn。

percentage of LDL1 ~ 2 decreased ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hypertension, HbA1c, LDL6, LDL7, sdLDL and the concentration percentages of sdLDL were positively correlated with GS, and the concentration percentage of LDL1 ~ 2 was negatively correlated with Gensini score. **Conclusion** sdLDL and the concentration percentage of sdLDL was positively correlated with the degree of coronary artery disease. The concentration percentage of LDL1 ~ 2 was negatively correlated with the degree of coronary artery disease.

目前认为,以低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)升高为主的血脂异常在冠状动脉粥样硬化病变的发生发展中起至关重要的作用,为了最大限度的延缓动脉硬化的进程并降低冠心病患者的病死率,现行指南将冠心病患者的降脂治疗目标值设定为 1.8 mmol/L 以下,进一步降低低密度脂蛋白水平心血管获益趋于缩小,而潜在的临床风险增加,为了进一步降低心血管事件,研究人员一直在寻找调脂治疗新的治疗靶点^[1-2]。由于脂蛋白是由一组异质的颗粒组成,颗粒间存在极为复杂的相互转化,大小不同的颗粒组成不同的脂蛋白的亚型,目前有多种方法可以检测脂蛋白亚型。Lipoprint System 是一种线性聚丙烯酰胺凝胶电泳系统,可以将 LDL 细分为 7 个亚型,有研究发现,小而密的低密度脂蛋白(small and dense low density lipoprotein, sdLDL)与动脉粥样硬化关系更为密切^[3-4],本研究通过分析冠状动脉病变程度不同的冠心病患者低密度脂蛋白亚型分布特点,进一步评估低密度脂蛋白亚型与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性选择 2017 年 10 月至 2018 年 6 月入住本院心内科并行冠状动脉造影检查确诊的冠心病患者 139 例,年龄(64.7 ± 10.4)岁,其中男 80 例,女 59 例。所有患者住院期间均行低密度脂蛋白亚型检测。排除标准:(1)家族性高脂血症患者;(2)近 3 个月内强化降脂治疗的患者;(3)合并严重疾病影响血脂检测结果、各种疾病终末状态或恶液质患者。

1.2 脂蛋白检测

常规血脂 4 项检测采用 ARCHITECT c16000 全自动生化分析系统(Abbott, USA)。脂蛋白亚分类检测采用 Lipoprint System(Quantimetrix, USA)。Lipoprint System 通过线性聚丙烯酰胺凝胶电泳方法,根据脂蛋白颗粒大小和电荷多少分离各种脂蛋白亚组分,通过 Lipoware 分析软件可对低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白和高密度脂蛋白的每个亚组分进行定量分析,与传统凝胶电泳的方法比较,具有

高效、快速的、低消耗的特点。受试者空腹 12 h 后次日清晨采集静脉血 2 mL,使用 EDTA 抗凝试管,以 2 ~ 8 °C 保存。经 Lipoprint System 检测,得到极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDLC, IDLB, IDLA)及低密度脂蛋白亚组分(LDL1 ~ LDL7)。其中,LDL1、LDL2 为大的低密度脂蛋白,sdLDL(LDL3 ~ LDL7)为小的低密度脂蛋白。LDL1 ~ 2/LDL 为 LDL1 ~ 2 所占总 LDL 百分比,sdLDL/LDL 为 sdLDL 所占总 LDL 百分比。

1.3 冠状动脉病变程度判定

由 3 名介入心脏病专家从导管室记录血管造影数据,通过 Gensini Score System(GS 评分)计算每个患者冠状动脉严重程度。三支血管病变定义为左前降支、左回旋支、右冠状动脉每支血管狭窄程度至少 50%。简单病变组定义为除三支血管病变外的两支或单支血管病变者。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验, $T < 5$ 的数据采用 Fisher 确切概率法统计。应用 Logistic 回归分析三支血管病变及 GS 评分的危险因素,计算回归系数 B 及 95% 置信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血管病变支数组间临床特征及脂蛋白亚型的比较

三支病变组低密度脂蛋白亚型 LDL3、sdLDL、sdLDL 浓度百分比高于简单病变组($P < 0.05$)。相反简单病变组 LDL1 ~ 2 浓度百分比高于三支病变组($P < 0.05$),LDL1 ~ 2 高于三支病变组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。另外三支病变组患者合并高血压、糖尿病比例高($P < 0.05$),HbA1c 水平偏高($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 三支血管病变 Logistic 回归分析

三支血管病变 Logistic 回归分析以病变血管支数为因变量,其中三支病变组赋值为 1,简单病变组

赋值为 0,患者临床特征、血脂 4 项、低密度脂蛋白亚型为自变量行二分类 Logistic 分析。结果显示,LDL3、sdLDL、sdLDL 浓度百分比与三支血管病变呈正相关,相反大的低密度脂蛋白 LDL1 ~ 2 浓度百分比与三支血管病变呈负相关,而 LDL1 ~ 2 与三支血管病变无相关性。高血压、糖尿病、HbA1c 也与三支血管病变呈正相关。在调整了血脂异常外其他临床特征后,多因素回归分析显示 LDL3 是三支血管病变的独立危险因素(表 2)。

表 1. 三支病变组与简单病变组患者临床特征及脂蛋白亚型的比较

Table 1. Comparison of clinical features and lipoprotein subfractions between the three-vessel disease group and the simple disease group

项 目	简单病变组 (n=96)	三支病变组 (n=43)	P
男性[例(%)]	50(52.1)	30(69.8)	0.064
年龄(岁)	63.73±9.59	67.05±11.89	0.083
高血压[例(%)]	56(58.3)	36(83.7)	0.004
糖尿病[例(%)]	22(22.9)	19(44.2)	0.015
吸烟[例(%)]	33(34.4)	14(32.6)	1.000
BMI(kg/m ²)	24.72±4.80	25.48±2.53	0.494
HbA1c(%)	6.43±1.38	7.12±1.55	0.012
UA(mmol/L)	357.6±111.3	468.8±151.3	0.091
血脂			
VLDL(mg/dL)	29.62±11.84	30.68±13.82	0.677
IDLC(mg/dL)	9.49±6.78	10.18±8.57	0.648
IDLB(mg/dL)	9.70±6.09	9.05±5.00	0.580
IDLA(mg/dL)	9.80±7.15	8.39±5.09	0.289
LDL1(mg/dL)	17.56±9.48	15.74±10.13	0.308
LDL2(mg/dL)	17.07±8.73	17.74±9.09	0.680
LDL3(mg/dL)	9.49±5.69	12.81±8.68	0.008
LDL4(mg/dL)	4.59±5.18	5.93±5.29	0.165
LDL5(mg/dL)	1.40±3.13	1.70±2.45	0.577
LDL6(mg/dL)	0.34±1.28	0.28±0.73	0.758
LDL7(mg/dL)	0.36±1.42	0.47±1.51	0.707
sdLDL(mg/dL)	16.19±12.31	21.19±13.45	0.033
sdLDL/LDL(%)	30.88±21.03	38.74±18.25	0.036
LDL1 ~ 2(mg/dL)	34.64±16.51	33.49±18.07	0.714
LDL1 ~ 2/LDL(%)	69.12±21.03	61.26±18.25	0.036
HDL(mg/dL)	35.58±13.45	37.28±16.00	0.554
TC(mmol/L)	3.80±0.89	3.91±1.07	0.516
LDL(mmol/L)	2.04±0.67	2.13±0.74	0.521
nonHDL(mmol/L)	2.81±0.78	2.90±0.92	0.305
Gensini 积分	18.54±26.10	51.89±26.51	0.000

表 2. 三支血管病变 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of three-vessel disease

因素	B(回归系数)	标准误	P	OR	95% CI
单因素分析					
高血压	1.301	0.462	0.005	3.673	1.485 ~ 9.086
糖尿病	0.979	0.391	0.012	2.663	1.236 ~ 5.736
HbA1c	0.306	0.129	0.017	1.359	1.055 ~ 1.749
LDL3	0.069	0.028	0.012	1.072	1.015 ~ 1.132
sdLDL	0.030	0.014	0.037	1.030	1.002 ~ 1.060
sdLDL/LDL	1.911	0.923	0.038	6.758	1.106 ~ 41.272
LDL1 ~ 2/LDL	-1.911	0.923	0.038	0.148	0.024 ~ 0.904
多因素分析					
LDL3	0.069	0.193	0.012	1.072	1.015 ~ 1.654

2.3 不同 Gensini 评分组间临床特征及脂蛋白亚型的比较

低密度脂蛋白及亚型在不同 GS 分组间存在差异,随着 GS 增加,LDL3、LDL4、LDL6、sdLDL、sdLDL 浓度百分比升高($P<0.05$),相反 LDL1 ~ 2 浓度百分比降低($P<0.05$),而 LDL1 ~ 2 降低但无统计学差异($P>0.05$)。随着 GS 增加,VLDL、TC、nonHDL、TG 水平也升高($P<0.05$)(表 3)。

2.4 GS 评分的 Logistic 回归分析

以 Gensini 评分分值为因变量,患者临床特征、血脂 4 项、低密度脂蛋白亚型为自变量行线性 Logistic 分析。结果显示,LDL6、LDL7、sdLDL、sdLDL 浓度百分比与 GS 呈正相关,相反 LDL1 ~ 2 浓度百分比与 GS 评分呈负相关,而 LDL1 ~ 2 与 GS 无相关性。另外高血压、HbA1c 也与冠心病(coronary heart disease, CHD)严重程度呈正相关。在调整了血脂异常外其他临床特征后,多因素回归分析显示 sdLDL/LDL 浓度百分比是冠状动脉病变程度的独立危险因素(表 4)。

3 讨 论

低密度脂蛋白与冠心病关系密切,较多的研究发现低密度脂蛋白亚型 sdLDL 或者 B 型低密度脂蛋白可更好的预测冠心病的发病风险,降脂药物可通过降低 sdLDL 水平及 sdLDL/LDL 比值降低冠心病的发生风险^[5-6]。由于存在密度梯度超速离心(density gradient ultracentrifugation, DGUC)、核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、非变性梯度凝胶电泳

表 3. 不同 GS 评分组患者临床特征及脂蛋白亚型的比较

Table 3. Comparison of clinical features and lipoprotein sub-fractions according to Gensini scores

项 目	GS≥66 (n=18)	GS<66 (n=121)	P
男性[例(%)]	13(72.2)	67(55.4)	0.209
年龄(岁)	64.94±10.88	64.73±10.40	0.935
高血压[例(%)]	15(83.3)	77(63.6)	0.119
糖尿病[例(%)]	7(38.9)	34(28.1)	0.408
吸烟[例(%)]	6(33.3)	41(33.9)	1.000
BMI(kg/m ²)	25.41±3.55	24.87±4.39	0.729
HbA1c(%)	7.13±1.57	6.58±1.44	0.164
UA(mmol/L)	612.5±251.2	359.2±106.9	0.005
血脂			
VLDL(mg/dL)	39.53±10.16	28.45±12.23	0.001
IDLC(mg/dL)	10.67±10.52	9.59±6.87	0.604
IDLB(mg/dL)	10.73±5.78	9.26±5.70	0.357
IDLA(mg/dL)	9.33±4.27	9.29±6.83	0.983
LDL1(mg/dL)	15.39±10.93	17.24±9.51	0.452
LDL2(mg/dL)	17.72±11.38	17.21±8.42	0.821
LDL3(mg/dL)	13.78±9.60	10.03±6.31	0.031
LDL4(mg/dL)	7.56±5.33	4.65±5.13	0.026
LDL5(mg/dL)	2.17±2.66	1.39±2.96	0.295
LDL6(mg/dL)	0.83±1.65	0.25±1.02	0.041
LDL7(mg/dL)	1.00±2.22	0.30±1.28	0.057
sdLDL(mg/dL)	25.33±14.80	16.60±12.18	0.007
sdLDL/LDL(%)	45.69±18.84	31.47±20.13	0.006
LDL1~2(mg/dL)	33.11±21.54	34.45±16.27	0.755
LDL1~2/LDL(%)	54.31±18.84	68.53±20.13	0.006
HDL(mg/dL)	38.13±13.55	35.88±14.51	0.573
TC(mmol/L)	4.27±1.13	3.77±0.90	0.038
LDL(mmol/L)	2.30±0.77	2.04±0.68	0.132
nonHDL(mmol/L)	3.39±1.03	2.79±0.78	0.007
TG(mmol/L)	2.87±1.67	2.06±1.43	0.031

(non-denaturing gradient gel electrophoresis, GGE)等多种低密度脂蛋白亚型检测方法,不同检测方法对 LDL 亚型的分类也不同,导致部分研究结果存在差异^[7-12]。此外,相较于仅对 LDL 峰值粒径或 LDL 亚类模式的测量,LDL 颗粒的绝对血浆浓度对疾病风险评估和治疗目标具有更大的临床意义^[13-14]。Lipoprint system 是一种高分辨聚丙烯酰胺凝胶电泳的脂蛋白检测方法,可将 IDL 颗粒细分为 IDLC、IDLB、IDLA, LDL 颗粒细分为 LDL1~7 亚型,有研究显示

表 4. 冠状动脉病变程度 GS 评分的 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of Gensini scores

因素	B	标准误	β	P 值	95% CI
单因素分析					
高血压	11.971	5.369	0.187	0.027	1.355~22.588
HbA1c	4.806	1.721	0.239	0.006	1.401~8.211
LDL6	4.788	2.245	0.179	0.035	0.345~9.227
LDL7	3.755	1.763	0.179	0.035	0.268~7.243
sdLDL	0.408	0.199	0.172	0.042	0.014~0.801
sdLDL/LDL	32.407	12.367	0.218	0.010	7.952~56.863
LDL1~2/LDL	-32.407	12.367	-0.218	0.010	-56.863~-7.952
多因素分析					
sdLDL/LDL	32.407	12.367	0.218	0.010	7.952~56.863
LDL1~2/LDL	-32.407	12.367	-0.218	0.010	-56.863~-7.952

LDL3~7 亚型与颈动脉粥样硬化关系密切,本组资料先前研究也发现 LDL3、LDL4、sdLDL 为颈动脉内膜-中膜厚度的独立预测因素,对动脉粥样硬化有预测价值^[15],但是 LDL 亚型与冠状动脉病变程度关系的研究较少。

通过血管病变支数不同分组对比研究,结果显示三支病变组低密度脂蛋白亚型 LDL3、sdLDL、sdLDL 浓度百分比明显高于简单病变组,并且通过回归分析发现 LDL3、sdLDL、sdLDL 浓度百分比与三支血管病变呈显著正相关,这与相关研究结果相一致^[13-14],LDL3 作为 sdLDL 中浓度最高的亚型,其浓度的升高与冠状动脉粥样硬化的程度呈明显正相关,这是本研究新的发现。除 LDL 亚型颗粒浓度的升高与 CHD 病变程度相关外,尚有一些研究发现 LDL 亚型颗粒数量以及峰值粒径的大小也与 CHD 病变程度相关^[15-16],由于是基于不同的检测方法,很难对此做出横向对比,却可以从侧面反应小颗粒 LDL 亚型与冠状动脉病变的关系。除 LDL 亚型外,研究还发现冠状动脉血管病变程度与危险因素高血压病、糖尿病病史有明确的相关性。

通过不同冠状动脉 Gensini 评分的对比研究发现,Gensini 高分组 LDL3、LDL4、LDL6、sdLDL、sdLDL 浓度百分比明显高于 Gensini 低分组,并且通过回归分析发现 LDL6、LDL7、sdLDL、sdLDL 浓度百分比与 Gensini 评分呈正相关,这与通过冠状动脉血管病变支数分组对比的结果相佐证。由于 Gensini 评分对冠状动脉病变的评价更加细化,可以看到 LDL 亚型 LDL3、LDL4、LDL6 这些小颗粒的低密度脂蛋白浓度的升高与冠心病严重程度的密切相关。sdLDL 及 sdLDL 浓度百分比则可以更好的反应冠心病的严重

程度。同时本研究也发现大的低密度脂蛋白 LDL1~2 浓度百分比与 Gensini 积分呈负相关,但是 LDL1~2 浓度对比在两组间未见统计学差异。通过 Gensini 评分不同分组间的比较,本研究还发现其他一些脂蛋白 VLDL、TC、nonHDL、TG 在两组间存在差异,但是 Logistic 回归分析并未显示出它们与 Gensini 评分之间的线性相关性,可见,相比这些常规的脂蛋白分类指标,LDL 亚型显示出与冠心病严重程度更好的相关性,可以作为冠状动脉病变程度的更好的预测指标。除 LDL 亚型外,研究仍然发现 Gensini 评分与高血压、HbA_{1c} 等危险因素有一定相关性。

总之,相比常规的血脂 4 项检测, Lipoprint system 分类检测的 sdLDL 及 sdLDL 浓度百分比与冠状动脉病变程度正相关,对冠心病严重程度有更好的预测价值,而大颗粒 LDL1~2 浓度百分比与冠状动脉病变程度负相关。同时认识到,本试验是一个小样本数据,存在以下不足:(1)样本量较少,而分析的影响因素较多,对统计效能有一定的影响,期待更大样本量数据的进一步证实。(2)由于不同年龄、性别患者冠状动脉病变存在差别,本研究未能作进一步具体分析。(3)LDL1~7 中单项脂蛋白亚型与冠状动脉病变程度的密切关系仍有待进一步验证。(4)本研究只是一个横断面研究,后续将继续随访观察低密度脂蛋白亚型与冠状动脉病变程度之间的动态演变。

[参考文献]

- [1] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias[J]. *European Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [2] 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, 16(10): 15-35.
- [3] Goel PK, Ashfaq F, Khanna R, et al. The association between small dense low density lipoprotein and coronary artery disease in north indian patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(2): 186-192.
- [4] Yazdandoust S, Parizadeh SM, Moohebati M, et al. Serum small dense low-density lipoprotein concentrations are elevated in patients with significant coronary artery stenosis and are related to features of

- the metabolic syndrome[J]. *Lipids*, 2012, 47(10): 963-972.
- [5] Sakai K, Koba S, Nakamura Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(6): 965-972.
- [6] 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.
- [7] Parlesak A, Eckoldt J, Winkler K, et al. Intercorrelations of lipoprotein subfractions and their covariation with lifestyle factors in healthy men[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2014, 54(3): 174-180.
- [8] 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.
- [9] Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Systematic review: association of low density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(7): 474-484.
- [10] Chung M, Lichtenstein AH, Ip S, et al. Comparability of methods for LDL subfraction determination: a systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2): 342-348.
- [11] Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM, et al. Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 713-720.
- [12] 张小刚, 边云飞, 梁斌, 等. 低密度脂蛋白颗粒大小及 sd-LDL 浓度比与冠状动脉病变严重程度的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 399-403.
- [13] Xu RX, Zhang Y, Ye P, et al. Analysis of lipoprotein subfractions in chinese han patients with stable coronary artery disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(12): 1203-1210.
- [14] 刘广彬, 夏光伟, 龚开政, 等. 成人低密度脂蛋白亚型与颈动脉内膜中膜厚度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(11): 1154-1158.
- [15] Chaudhary R, Mathew D, Bliden K, et al. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(11): 1979-1984.
- [16] El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(5): 547-553.

(此文编辑 朱雯霞)