

高血压前期患者残余胆固醇与冠状动脉狭窄严重程度的相关性

陈焱¹, 赵昕², 艾冠男³, 高嘉良⁴, 王兆丰⁵, 杨晓旭³, 顾崇怀⁶, 徐兆龙¹

(1. 锦州医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁省锦州市 121001; 2. 大连医科大学附属第二医院心血管内科, 辽宁省大连市 116027; 3. 沈阳医学院附属第二医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110016; 4. 锦州医科大学
国药东风总医院研究生培养基地, 湖北省十堰市 442000; 5. 北部战区总医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110016; 6. 安徽医科大学附属安庆医院心血管内科, 安徽省安庆市 246000)

[关键词] 残余胆固醇; 高血压前期; 冠状动脉狭窄; Gensini 评分; 横断面研究

[摘要] 目的 基于 Gensini 评分探究高血压前期患者残余胆固醇与冠状动脉狭窄严重程度的相关性。方法 回顾性分析 2004—2014 年北部战区总医院心血管内科住院的 36 216 例冠状动脉造影患者的临床资料, 共有 421 例高血压前期患者。其中 Gensini 评分 ≥ 20 的患者有 85 例, 同时选取该队列中 Gensini 评分 < 20 的患者 85 例作为对照组。观察两组患者的临床特点并探究残余胆固醇及常见血脂指标在高血压前期患者中与冠状动脉狭窄程度的关系。美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告将高血压前期定义为收缩压 120 ~ 139 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 80 ~ 89 mmHg。欧洲动脉粥样硬化协会 (EAS) 将残余胆固醇定义为总胆固醇 - (高密度脂蛋白胆固醇 + 低密度脂蛋白胆固醇)。残余胆固醇为富含甘油三酯脂蛋白中的胆固醇含量。结果 在 Gensini 评分 ≥ 20 组中, 糖尿病患者比例、左心室射血分数均高于 Gensini 评分 < 20 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在血脂相关的指标中, Gensini 评分 ≥ 20 组患者的残余胆固醇、甘油三酯及总胆固醇水平均高于 Gensini 评分 < 20 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 Gensini 评分 ≥ 20 组中对残余胆固醇及甘油三酯进行相关性分析, 结果显示残余胆固醇与甘油三酯存在相关性 ($r = 0.535, P < 0.01$)。随后继续筛选出甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L 的患者并进一步进行相关性分析, 结果显示残余胆固醇与甘油三酯的相关性进一步增加 ($r = 0.625, P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 在高血压前期患者中残余胆固醇 (OR = 8.90, 95% CI 为 2.87 ~ 27.53, $P < 0.01$)、低密度脂蛋白胆固醇 (OR = 3.56, 95% CI 为 1.93 ~ 6.57, $P < 0.01$) 及糖尿病 (OR = 2.34, 95% CI 为 1.10 ~ 5.00, $P < 0.05$) 与严重冠状动脉狭窄显著相关。结论 残余胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、糖尿病等因素与高血压前期合并冠心病患者发生严重冠状动脉狭窄密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between remnant cholesterol and severity of coronary artery stenosis in patients with prehypertension

CHEN Yan¹, ZHAO Xin², AI Guannan³, GAO Jialiang⁴, WANG Zhaofeng⁵, YANG Xiaoxu³, GU Chonghui⁶, XU Zhaolong¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110016, China; 4. Jinzhou Medical University Graduate Educational Base of Dongfeng General Hospital of Sinopharm, Shiyan, Hubei 442000, China; 5. Department of Cardiovascular Medicine of General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110016, China; 6. Department of Cardiovascular Medicine

[收稿日期] 2021-04-16

[修回日期] 2021-06-02

[基金项目] 科技部国家重点研发计划项目 (2020YFC2004701)

[作者简介] 陈焱, 硕士研究生, 医师, 研究方向为高血压前期、冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管系统疾病, E-mail 为 604780228@qq.com。通信作者徐兆龙, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 xuzhaodragon@163.com。

of Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246000, China)

[**KEY WORDS**] remnant cholesterol; prehypertension; coronary artery stenosis; Gensini score; cross-sectional study

[**ABSTRACT**] **Aim** To explore the correlation between remnant cholesterol and severity of coronary artery stenosis in patients with prehypertension based on Gensini score. **Methods** The clinical data of 36 216 coronary angiography patients hospitalized in the Department of Cardiovascular Medicine of Northern Theater Command General Hospital from 2004 to 2014 were retrospectively analyzed, including 421 patients with prehypertension. There were 85 patients with Gensini score ≥ 20 , and 85 patients with Gensini score < 20 in this cohort were selected as the control group. The clinical characteristics of the two groups were observed and the relationship between remnant cholesterol and common blood lipid indexes and the degree of coronary artery stenosis in prehypertensive patients was investigated. The seventh report of the National Joint Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of hypertension in the United States defines prehypertension as systolic blood pressure of 120 to 139 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) and/or diastolic blood pressure of 80 to 89 mmHg. The European Atherosclerosis Society (EAS) defines remnant cholesterol as total cholesterol-(high density lipoprotein cholesterol+low density lipoprotein cholesterol). Remnant cholesterol is the amount of cholesterol in triglyceride-rich lipoprotein. **Results** In the Gensini score ≥ 20 group, the proportion of diabetic patients and left ventricular ejection fraction were higher than those in the Gensini score < 20 group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In terms of lipid-related indicators, the levels of remnant cholesterol, triglyceride and total cholesterol in Gensini score ≥ 20 group were higher than those in the Gensini score < 20 group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The correlation analysis of remnant cholesterol and triglyceride in Gensini score ≥ 20 group was conducted. The results showed that there was a correlation between remnant cholesterol and triglyceride ($r=0.535$, $P < 0.01$). Subsequently, patients with triglyceride ≥ 1.7 mmol/L were screened for further correlation analysis, and the results showed that the correlation between remnant cholesterol and triglyceride increased further ($r=0.625$, $P < 0.01$). Logistic regression showed that remnant cholesterol (OR=8.90, 95% CI: 2.87 ~ 27.53, $P < 0.01$), low density lipoprotein cholesterol (OR=3.56, 95% CI: 1.93 ~ 6.57, $P < 0.01$) and diabetes mellitus (OR=2.34, 95% CI: 1.10 ~ 5.00, $P < 0.05$) were significantly associated with severe coronary artery stenosis. **Conclusion** Remnant cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, diabetes mellitus and other factors are closely related to the occurrence of severe coronary artery stenosis in patients with prehypertension complicated with coronary heart disease.

高血压和高脂血症是导致冠状动脉粥样硬化性心脏病发展的重要原因,将血压和血脂水平维持在理想范围内也一直是临床治疗过程中改善患者预后的重要措施。虽然高血压前期患者血压水平未达到高血压病的诊断标准,但已有研究表明高血压前期是一个炎症阶段^[1]且近来 Varbo 等^[2]通过对 6 万余例人进行的长期随访结果也表明,残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)每升高 1 mmol/L,人体血清中 C 反应蛋白水平就会随之升高 37%。这说明 RC 与炎症之间也存在密切的联系,而低度炎症反应是导致动脉粥样硬化进展的重要原因之一。Gensini 评分^[3-4]根据冠状动脉血管的狭窄程度及其位置进行计算,可在一定程度上反应冠心病患者冠状动脉病变的严重情况,也可以预测患者发生急性心肌梗死等不良心血管事件的风险。RC 是近来新提出的血脂指标,被认为是除低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)以外驱动残余风险导致冠状动脉粥样硬化性心脏病的最主要原因^[5-8]。目前在临床上对于高血压前期患者而

言,RC 是否与 Gensini 评分存在相关性还不得知。因此,本研究基于 Gensini 评分这一评价冠状动脉狭窄程度的指标欲探讨在高血压前期患者中 RC 是否与严重冠状动脉狭窄(Gensini 评分 ≥ 20)存在相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2004—2014 年北部战区总医院心血管内科住院的 36 216 例冠状动脉造影患者的临床资料,在 421 例高血压前期患者中选取 85 例 Gensini 评分 ≥ 20 ^[9](视为重度冠状动脉疾病,相当于左前降支近端狭窄 $\geq 70\%$)的患者作为观察组,同时随机选取 85 例同期住院的高血压前期但 Gensini 评分 < 20 的患者作为对照组。入选标准:①否认高血压病史,诊断为高血压前期的患者;②入院时诊断为冠心病;③入院时行冠状动脉造影检查或冠状动脉介入治疗。排除标准:①病史资料不完

全者;②严重肝肾功能不全、合并全身炎症性疾病、计划 3 个月内行非心脏外科手术的患者;③罹患高脂血症Ⅲ型、家族性混合型高脂血症、甲状腺功能减退、肾病综合征、Addison 病、柯兴综合征、异常球蛋白血症的患者;④既往长期使用利拉鲁肽、二十碳五烯酸乙酯的患者;⑤既往有冠状动脉血管重建史的患者。

1.2 资料收集

收集的一般临床资料包括年龄、性别、身高、体重、冠心病家族史、生活习惯(吸烟史、饮酒史)、糖尿病、左心室内径、冠状动脉造影结果等。所有患者均在入院后的第二天清晨空腹抽肘静脉血送北部战区总医院检验科检测。检测项目包括高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDLC、RC。吸烟史定义:指平均每天吸烟至少 1 支,并且连续吸烟时间 ≥ 1 年,现仍在吸烟或入院时戒烟时间不足 1 个月者。饮酒史定义:每日饮酒量超过 75 g,每年饮酒时间超过 270 天,超过 5 年。由两名对患者脂质参数不知情的有经验的介入心脏病学专家根据血管造影结果独立评估计算 Gensini 评分。Gensini 评分计算原则:管腔直径减小 25%、50%、75%、90%、99% 和完全闭塞的患者分别赋予基础分值 1、2、4、8、16、32。然后将该分值乘以不同血管所代表的系数,即左主干 5 分,左前降支近端或回旋支近端 2.5 分,左前降支中段 1.5 分,左前降支远端、右冠状动脉和钝缘支血管 1 分,其他分支血管 0.5 分。Gensini 评分 ≥ 20 的患者定义为重度冠状动脉疾病,约等于左前降支近端狭窄 $\geq 70\%$ 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(百分率)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。对 RC 和 TG 进行 Spearman 相关性分析。存在差异的基线指标及血脂水平对 Gensini 评分 ≥ 20 组的影响采用 Logistic 回归分析。首先进行单因素分析,有意义的变量($P < 0.1$)纳入多因素 Logistic 回归分析中,以明确危险因素。已有循证医学证据证明自变量与因变量相关的指标,即使 $P > 0.05$,也纳入多因素回归分析之中。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及血脂参数比较

Gensini 评分 ≥ 20 组糖尿病患者比例、多支病变患者比例、左心室射血分数、RC、TG、TC 水平均高于 Gensini 评分 < 20 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 两组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data between the two groups

项目	Gensini 评分 ≥ 20 组($n=85$)	Gensini 评分 < 20 组($n=85$)	P
饮酒/[例(%)]	16(18.8)	11(12.9)	0.29
吸烟/[例(%)]	51(60.0)	44(51.8)	0.28
糖尿病/[例(%)]	43(50.6)	25(29.4)	< 0.05
多支病变/ [例(%)]	56(65.9)	2(2.4)	< 0.01
冠心病家族史/ [例(%)]	16(18.8)	11(12.9)	0.21
左心室射血 分数/%	66 \pm 6	63 \pm 1	< 0.05
体质指数/ (kg/m^2)	27.74 \pm 2.94	25.17 \pm 3.00	0.35
左心室内径/mm	45.57 \pm 4.41	44.92 \pm 5.61	0.43
RC/(mmol/L)	0.83 (0.51, 1.13)	0.51 (0.32, 0.70)	< 0.01
LDLC/(mmol/L)	2.20 (1.65, 3.04)	1.97 (1.67, 2.15)	0.22
HDLC/(mmol/L)	0.96 (0.75, 1.09)	1.12 (0.97, 1.25)	0.35
TG/(mmol/L)	1.78 (1.17, 2.45)	1.13 (0.95, 1.60)	< 0.01
TC/(mmol/L)	4.18 (3.26, 4.73)	3.51 (3.24, 3.80)	< 0.05

2.2 严重冠状动脉狭窄与血脂参数及常见危险因素的相关性分析

首先对 RC、LDLC、HDLC、TG、TC 进行单因素 Logistic 回归分析,然后再进行多因素 Logistic 回归分析,以明确导致高血压前期患者发生严重冠状动脉狭窄的危险因素。结果显示,RC 与高血压前期患者发生严重冠状动脉狭窄的相关性最高(OR = 8.90, 95% CI 为 2.87 ~ 27.53, $P < 0.01$),其次为 LDLC(OR = 3.56, 95% CI 为 1.93 ~ 6.57, $P < 0.01$),最后为糖尿病(OR = 2.34, 95% CI 为 1.10 ~ 5.00,

$P<0.05$)。HDL-C 为此类患者的保护因素 (OR = 0.016, 95% CI 为 0.01 ~ 0.67, $P<0.01$; 表 2)。

表 2. 高血压前期患者发生严重冠状动脉狭窄的 Logistic 回归分析
Table 2. Logistic regression analysis of severe coronary artery stenosis in patients with prehypertension

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
RC	1.61	1.11 ~ 2.32	<0.01	8.90	2.87 ~ 27.53	<0.01
LDLC	1.08	0.91 ~ 1.95	0.25	3.56	1.93 ~ 6.57	<0.01
HDL-C	0.89	0.67 ~ 1.17	0.41	0.016	0.01 ~ 0.06	<0.01
糖尿病	1.72	1.05 ~ 2.81	<0.05	2.34	1.10 ~ 5.00	<0.05
TG	1.14	0.99 ~ 1.31	0.06	0.94	0.63 ~ 1.40	0.78

2.3 Gensini 评分 ≥20 组中 RC 与 TG 的相关性分析

在 Gensini 评分 ≥20 组中对患者 RC 与 TG 进行相关性分析以验证二者是否存在相关性。若存在相关性,对该组中 TG ≥1.7 mmol/L 的患者进一步进行分析,明确其与 RC 的相关性。结果显示,随着 TG 水平的提升,RC 与 TG 的相关性逐渐增加(图 1)。

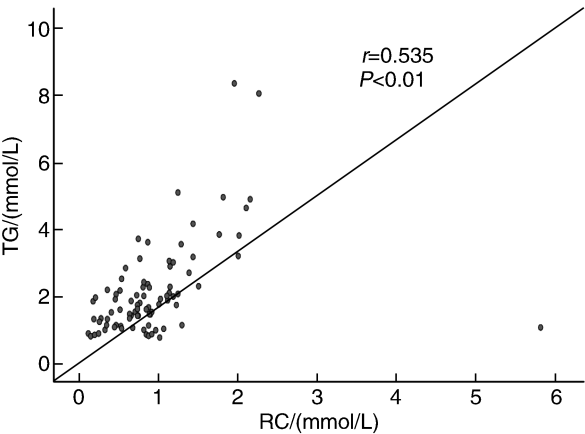


图 1. Gensini 评分 ≥20 组中 RC 与 TG 的相关性分析
在 Gensini 评分 ≥20 组中,当 TG ≥1.7 mmol/L 时,
RC 与 TG 显著相关($r=0.625$, $P<0.01$)。
Figure 1. Correlation analysis between RC and TG
in the Gensini score ≥20 group

3 讨论

LDLC 异常升高是导致冠心病的最主要原因之一,世界各国的治疗指南都推荐“把降低 LDLC 作为主要的抗冠心病靶点”。但近年来有很多研究发现,即使 LDLC 水平正常的人群或者已把冠心病患者 LDLC 水平控制在理想范围内,其日后仍有较高

的发生冠心病或者不良心脑血管事件的风险。这提示,除了 LDLC、TG、TC 等传统血脂指标外,或许还存在其他残余风险。而欧洲动脉粥样硬化协会(EAS)最新的血脂异常管理指南^[5]指出,RC 就是驱动这种残余风险的最主要原因。因此,本研究着眼于 RC 这一新兴指标来明确 RC 是否与冠心病患者冠状动脉血管的狭窄程度存在一定关联,最终的结果也表明 RC 确实与高血压前期合并冠心病患者发生严重冠状动脉狭窄之间存在相关性。

RC 既可以通过实验室测量获得,也可以通过简易的计算来获得。目前国际上通用的计算方法为 $RC=TC-(HDL-C+LDLC)$ 。尽管实验室测量的结果与计算结果存在一定的偏差,但这并不影响 RC 作为动脉粥样硬化性心脏病的独立预测因子,且在 $TG \geq 1.7$ mmol/L 的情况下,实验室所测量的 RC (MRC) 与计算所得的 RC (CRC) 一致性更高^[10]。此外,TG 的升高是 RC 水平异常升高的重要标志。因此本研究也在 $TG \geq 1.7$ mmol/L 的患者中将 RC 与 TG 进行了相关性分析,结论也与之前的研究相吻合。所以,在临床治疗过程中可以首先关注冠心病或非冠心病患者的 TG 水平,对于 TG 水平异常升高的患者,需警惕 RC 水平。而对于 RC 水平过高的人群,也需注意控制 RC,这或许可以降低患者冠状动脉血管狭窄的进展速度。计算所得的 RC 免去了实验室检查的复杂过程,又降低了资源损耗且并未明显削弱 RC 对疾病的预测效能,这是 RC 在心血管疾病预测上的重要优势。

高血压前期患者处于一个炎症阶段,而 RC 也与低度炎症反应密切相关。这种相关性在未绝经女性上关系更明显(RC 每升高 1 mmol/L, C 反应蛋白升高 90%)。在未绝经女性中有雌激素对冠状动脉的保护作用,这种低度炎症反应在冠状动脉血管

狭窄的发展中可能被掩盖。有研究曾初步对 RC 在冠心病的致病机制进行了探讨^[11]。目前认为包括以下几个方面:①目前已有的研究表明,RC 也可以像 LDLC 那样进入动脉内膜,但是速度比 LDLC 慢。由于富含 TG 的脂蛋白体积较大,因此进入内膜后容易被限制于此。当这些 TG 被分解后,其中的胆固醇便在内膜中蓄积,导致动脉粥样硬化。②RC 被发现是血浆中主要的氧化脂蛋白,其不像 LDLC 那样需在体外进一步氧化,但又与 LDLC 同样具有促炎和促动脉粥样硬化的作用。③RC 能引起低度炎症的机制可能在于其残留物表面的脂蛋白-脂肪酶导致游离脂肪酸、单酰甘油和其他分子的释放,这些分子都有可能引起局部损伤及炎症。④高水平的 RC 可能与内皮损伤后的动脉壁炎症有关,持续的炎症刺激可能导致血管平滑肌细胞过度增殖及新生内膜增生。血浆 TG 和 RC 高度相关,但是两者不完全相同。TG 是临床上常见的指标,其升高可作为残余胆固醇升高的标志物。上述机制可以解释本研究中 RC 与严重冠状动脉狭窄密切相关的原因。此外,部分研究已经证实,虽然 LDLC 与 RC 同样具有致动脉粥样硬化作用,但是 LDLC 导致动脉粥样硬化的机制与炎症无关^[2],这或许可以解释为何在本研究中 LDLC 的 OR 值要低于 RC。当然,LDLC 在本研究中致动脉粥样硬化作用降低可能与部分患者一直使用他汀类药物有关,毕竟他汀类药物降低 LDLC 的效力最强。

目前关于 RC 的研究发现,RC 水平的升高会导致心肌梗死风险增加 2 倍,外周动脉疾病风险增加 2.5 倍^[12]。此外,RC 水平增高还会增加主动脉瓣狭窄的风险^[13]。空腹时 RC 每升高 1 mmol/L,可使缺血性心脏病风险增加 2.8 倍^[14]。这些已有的临床证据无不提示着 RC 在动脉粥样硬化、缺血性心脏病、外周动脉疾病及其他心血管疾病中发挥着重要的作用。RC 与冠状动脉粥样硬化进展有关,但与其他常规脂质参数无关^[6]。最新研究发现,通过降低 LDLC 的临床获益可能源于载脂蛋白 B 水平的降低,因为在校正载脂蛋白 B 水平后,TG、LDLC 水平与冠心病无相关性,而此时 RC 仍是冠心病的独立影响因素^[15]。这也不难解释为何将 LDLC 控制在理想水平后,部分患者仍然会发生不良心血管事件。

目前在临床上对于降低 RC 的治疗尚未形成统一意见。Ahmed 等^[16]在一项单盲随机对照试验中发现他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂后(辛伐他汀+依折麦布)可明显降低患者的 RC 水平且这种治

疗方案不会增加胆固醇结石疾病的风险。此外,在高水平 RC 的患者中应用强化降脂治疗方案有助于降低心血管疾病的风险。利拉鲁肽、二十碳五烯酸乙酯、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 调节剂是降低 RC 的新选择。最近的 REDUCEIT 试验^[17]显示,空腹 TG 为 135 ~ 499 mg/dL 的高危患者在接受乙基二十碳五烯酸治疗后,5 年动脉粥样硬化性心脏病的相对风险约降低了 25%。但 TG 的升高只是 RC 升高的标志,TG 本身并非导致动脉粥样硬化性心脏病的原因,因为其最终被分解代谢,而不会像胆固醇那样在动脉内膜中沉积,所以这类患者最终是获益于 RC 水平的下降^[11,18]。随着具有高度特异性靶点的新型降脂药物的出现,只通过测定 non-HDLc 或载脂蛋白 B 水平来全面评估所有致动脉粥样硬化的胆固醇和脂蛋白是不够的。

因研究类型的限制,本研究并不能直接得出 RC 与高血压前期患者发生严重冠状动脉狭窄的因果关系。此外,本研究还缺少患者他汀类药物的使用剂量、种类、持续时间等信息,这也会在一定程度上影响本研究的试验结果。因此,本研究的结论亟待大规模前瞻性队列研究来证实,尤其是在试验设计时可根据患者的用药治疗方案进行分组,进一步为日后调控 RC 提供确切的理论依据。

总之,既往研究未在高血压前期合并冠心病的人群中探讨 RC 与严重冠状动脉狭窄的相关性,本研究结果显示 RC、LDLC、糖尿病等因素与高血压前期合并冠心病患者发生严重冠状动脉狭窄密切相关。

[参考文献]

- [1] 游志刚, 黄琳, 姜醒华. 高血压前期血浆代谢组学特征分析[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(30): 93-97.
- [2] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Reply to letters regarding article: elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation [J]. Circulation, 2014, 129(24): e656.
- [3] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.
- [4] 周明刚, 邓学军, 罗贵全, 等. 血脂及血管内皮指标与冠心病患者疾病程度的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 611-613.
- [5] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, 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.
- [6] ELSHAZLY M B, MANI P, NISSEN S, et al. Remnant cholesterol, coronary atheroma progression and clinical events in statin-treated patients with coronary artery disease [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(10): 1091-1100.
- [7] JORGENSEN A B, FRIKKE-SCHMIDT R, WEST A S, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1826-1833.
- [8] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436.
- [9] CASTRO I, FONTANA F H. Discordance of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol with severity of coronary artery disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114(3): 476.
- [10] 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.
- [11] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [12] DURAN E K, ADAY A W, COOK N R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17): 2122-2135.
- [13] KALTOFT M, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian Randomization in the Copenhagen General Population Study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2288-2299.
- [14] HOOGEVEEN R C, GAUBATZ J W, 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.
- [15] FERENC B A, KASTELEIN J, RAY K K, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease [J]. *JAMA*, 2019, 321(4): 364-373.
- [16] AHMED O, LITTMANN K, GUSTAFSSON U, et al. Ezetimibe in combination with simvastatin reduces remnant cholesterol without affecting biliary lipid concentrations in gallstone patients[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(24): e9876.
- [17] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [18] NORDESTGAARD B G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 547-563.
- (此文编辑 文玉珊)