

本文引用: 陈焱, 徐清, 周庆志, 等. 残余胆固醇对血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的临床预后价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 878-883. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.10.007.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-10-0878-06

残余胆固醇对血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的临床预后价值

陈焱¹, 徐清¹, 周庆志¹, 吕智博¹, 陈胜岳¹, 由德军², 赵昕^{1,3}

(1. 大连医科大学附属第二医院, 辽宁省大连市 116023; 2. 大连睿康心血管病医院, 辽宁省大连市 116086;

3. 北部战区总医院, 辽宁省沈阳市 110016)

[摘要] **[目的]** 探讨残余胆固醇对血压正常高值冠心病患者发生主要不良心脑血管事件(MACCE)的预测价值。**[方法]** 回顾性分析2004年—2014年在北部战区总医院心内科进行冠状动脉造影且血压处于血压正常高值的患者共421例。选取该队列中发生MACCE的血压正常高值患者97例为病例组,采用随机数字表筛选同队列中未发生MACCE的血压正常高值患者97例为对照组,并进行病例对照研究。**[结果]** 病例组高盐饮食人数、糖尿病患者人数、左心室舒张期末内径、Gensini评分均高于对照组(分别为对照组的2.6、6.28、1.14、1.67倍),差异有统计学意义($P<0.05$)。在血脂相关的指标中,病例组残余胆固醇、甘油三酯及总胆固醇水平均高于对照组(分别为对照组的1.41、1.38、1.07倍),差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,糖尿病($OR=14.84, 95\%CI$ 为5.13~42.89, $P<0.01$)、高盐饮食($OR=6.46, 95\%CI$ 为3.00~13.90, $P<0.01$)、残余胆固醇水平($OR=10.07, 95\%CI$ 为2.89~35.05, $P<0.01$)与血压正常高值患者发生MACCE相关。采用ROC曲线评价残余胆固醇对血压正常高值患者发生MACCE的预测价值,结果显示残余胆固醇预测血压正常高值患者发生MACCE的ROC曲线下面积为0.644(95%CI为0.567~0.721),最佳截断值为0.52 mmol/L,灵敏度和特异度分别为72.2%和50.5%。**[结论]** 糖尿病、残余胆固醇水平及高盐饮食是导致血压正常高值人群发生MACCE的独立危险因素,残余胆固醇水平 >0.52 mmol/L可预测血压正常高值人群MACCE的发生。

[关键词] 残余胆固醇; 血压正常高值; 主要不良心脑血管事件; 冠心病; 病例对照研究

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical prognostic value of remnant cholesterol for MACCE in coronary heart disease patients with high-normal blood pressure

CHEN Yan¹, XU Qing¹, ZHOU Qingzhi¹, LÜ Zhibo¹, CHEN Shengyue¹, YOU Dejun², ZHAO Xin^{1,3}

(1. The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116023, China; 2. Dalian Ruikang Cardiovascular Hospital, Dalian, Liaoning 116086, China; 3. General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110016, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the predictive value of remnant cholesterol in the occurrence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in coronary heart disease patients with high-normal blood pressure.

Methods A total of 421 patients with high-normal blood pressure who underwent coronary angiography in the Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command from 2004 to 2014 were retrospectively analyzed. In this study, 97 patients with high-normal blood pressure who developed MACCE in this cohort were selected as the case group, and 97 patients with high-normal blood pressure who did not develop MACCE in the same cohort were selected as the control group by random number table for a case-control study. **Results** The number of patients with high-salt diet, the

[收稿日期] 2022-04-10

[修回日期] 2022-06-11

[基金项目] 科技部国家重点研发计划项目(2020YFC2004701);辽宁省“揭榜挂帅”科技计划(重大)项目(2022JH1/10400004)

[作者简介] 陈焱, 博士研究生, 住院医师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病等心血管系统疾病, E-mail: 604780228@qq.com。通信作者赵昕, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病, E-mail: zx81830@163.com。

number of diabetic patients, the value of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and Gensini score in the case group were higher than those in the control group (which were 2.6, 6.28, 1.14 and 1.67 times of the control group respectively), the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In lipid-related indicators, the levels of remnant cholesterol, triglyceride and total cholesterol in the case group were higher than those in the control group (which were 1.41, 1.38 and 1.07 times of the control group respectively), the differences were statistically significant ($P < 0.05$).

Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus (OR=14.84, 95% CI: 5.13 ~ 42.89, $P < 0.01$), high salt diet (OR=6.46, 95% CI: 3.00 ~ 13.90, $P < 0.01$) and remnant cholesterol levels (OR=10.07, 95% CI: 2.89 ~ 35.05, $P < 0.01$) were associated with MACCE in patients with high-normal blood pressure. The predictive value of remnant cholesterol for MACCE was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. The results showed that the area under ROC curve for remnant cholesterol to predict MACCE was 0.644 (95% CI: 0.567 ~ 0.721). The optimal cut-off value was 0.52 mmol/L, and the sensitivity and specificity were 72.2% and 50.5%, respectively.

Conclusion Diabetes mellitus, remnant cholesterol level and high-salt diet were independent risk factors for MACCE in patients with high-normal blood pressure, and remnant cholesterol level > 0.52 mmol/L could predict the occurrence of MACCE in patients with high-normal blood pressure.

[KEY WORDS] remnant cholesterol; high-normal blood pressure; major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; coronary heart disease; case-control study

人体血压水平与心脑血管事件的发生率存在明显正相关性,同样血脂水平异常是动脉粥样硬化性心脏病发生发展的重要致病性因素。高血压和高脂血症在不良心血管事件的发生中扮演着重要角色。近年来,随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,我国冠心病死亡率不断增加,其中胆固醇升高是首要致病因素,已超过吸烟和糖尿病对冠心病的影响,占 77%^[1]。目前,国内外多数研究均认为低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 是导致冠心病发生发展的最主要因素,因此,在降脂治疗中也把降低 LDLC 作为首要目标。尽管如此,使用最优化降脂方案的冠心病患者或 LDLC 水平正常的人群,其在日后仍有可能发生主要不良心脑血管事件(main adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE),这提示除了 LDLC、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)等传统血脂危险因素以外,仍有其他导致冠状动脉粥样硬化性心脏病的残余风险未被控制^[2-5]。国外多项大型前瞻性临床研究表明,残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)是驱动这种残余风险的最主要原因且容易增加复发性 MACCE 的发生风险^[6-10],RC 为富含甘油三酯脂蛋白中的胆固醇含量,在空腹时主要是指极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)与中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)之中的胆固醇含量。目前尚未有在血压正常高值冠心病的人群中对 RC 水平与 MACCE 发生的相关性研究,本研究旨在探讨这一问题。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2004 年—2014 年之间在北部战区总医院心内科进行冠状动脉造影且血压处于血压正常高值的患者共 421 人。本研究选取该队列中发生 MACCE 的血压正常高值患者 97 例为病例组,采用随机数字表筛选同队列中未发生 MACCE 的血压正常高值患者 97 例为对照组,并进行病例对照研究。存在以下情况的患者予以剔除:(1)病史资料不全者;(2)严重肝肾功能不全者,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)以利拉鲁肽作为基本降糖方案的糖尿病患者;(5)RC 计算所得为负值者;(6)使用二十碳五烯酸乙酯的患者。

1.2 研究方法及相关定义

采用病例对照研究,通过病案管理系统收集患者入队列时的一般临床资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、血脂谱、冠心病家族史、生活习惯(摄入钠盐量、吸烟史、饮酒史)、糖尿病、冠状动脉病变情况、Gensini 评分等。吸烟史定义:1997 年 WHO 将一生中连续或累积吸烟 6 个月及以上的人群定义为吸烟者。饮酒史定义:过去一年中每周至少饮酒一次^[11]。Gensini 评分计算原则^[12]:管腔直径减小 25%、50%、75%、90%、99% 及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 $\geq 70\%$ 。RC 的计算公式^[13]: $RC = TC - (HDLc + LDLc)$ 。血压正常高值根据《中国高血压基层诊疗指南(实践版·2019)》^[14] 定义为收缩压处于 120 ~ 139 mmHg 和(或)舒张压处于 80 ~ 89 mmHg。MACCE 包括非致死性心肌梗死、心绞痛发作并再次血运重建、脑卒中、心源性死亡,患者出院后通过多种方式进行随访(如电话、短信等),平均随访时间为(44.6 \pm 23.8)个月,并记录临床终点事件。

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,两组间数据比较用 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。血脂各指标对 MACCE 的影响采用 Logistic 回归进行分析。对缺失比例低于 20% 的数据采用多重插补法填充。首先进行单因素分析,有意义的变量($P < 0.1$)纳入多因素 Logistic 回归中,明确独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 ROC 曲线评价 RC 对血压正常高值患者发生 MACCE 的预测价值。采用 ROC 曲线评估各类血脂指标对高血压前期患者发生 MACCE 的灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 临床基线资料分析

病例组高盐饮食人数、糖尿病患者人数、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、Gensini 评分均高于对照组(分别为对照组的 2.6、6.28、1.14 及 1.67 倍),差异有统计学意义($P < 0.05$)。在血脂相关的指标中,病例组 RC、TG 及 TC 水平均高于对照组(分别为对照组的 1.41、1.38 及 1.07 倍),差异具有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

2.2 血脂指标与血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的 Logistic 回归分析

首先对 RC、LDLC、HDLc、TG、TC 进行单因素 Logistic 回归分析,把 $P < 0.1$ 的指标纳入多因素 Logistic 回归分析中以校正混杂因素。结果显示,RC 与血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的相关性

最大(OR=4.21,95%CI 为 1.71 ~ 10.36, $P < 0.05$),其次为 LDLc(OR=1.93,95%CI 为 1.09 ~ 3.39, $P < 0.05$),最后为 TG(OR=1.45,95%CI 为 1.06 ~ 1.98, $P < 0.05$)。HDLc 与血压正常高值患者发生 MACCE 负相关(OR=0.18,95%CI 为 0.55 ~ 0.65, $P < 0.01$;表 2)。

表 1. 病例组与对照组患者的一般资料

Table 1. General information of patients in case group and control group

项目	病例组 (n=97)	对照组 (n=97)	P 值
男性/[例(%)]	51(52.6)	54(55.7)	0.66
吸烟/[例(%)]	46(47.4)	41(42.3)	0.47
饮酒/[例(%)]	15(15.5)	9(9.3)	0.19
糖尿病/[例(%)]	44(45.4)	7(7.2)	<0.01
高盐饮食/[例(%)]	69(71.1)	25(25.8)	<0.01
高血压家族史/[例(%)]	25(25.8)	18(18.6)	0.86
冠心病家族史/[例(%)]	25(25.8)	24(24.7)	0.21
使用他汀药物/[例(%)]	40(41.2)	37(38.1)	0.77
年龄/岁	59.10 \pm 6.80	60.64 \pm 7.51	0.13
BMI/(kg/m ²)	25.16 \pm 3.00	24.97 \pm 3.08	0.65
收缩压/mmHg	129.43 \pm 7.09	129.04 \pm 6.40	0.69
LVEDD/mm	45.36 \pm 4.98	39.92 \pm 15.31	<0.01
Gensini 评分/分	5(2,18)	3(2,4)	<0.01
RC/(mmol/L)	0.72 (0.39,0.98)	0.51 (0.26,0.78)	<0.01
LDLC/(mmol/L)	2.44 (2.03,2.99)	2.42 (2.01,2.67)	0.22
HDLc/(mmol/L)	1.27 (1.03,1.49)	1.3 (1.11,1.53)	0.35
TG/(mmol/L)	1.67 (1.13,2.39)	1.21 (1.03,1.91)	<0.01
TC/(mmol/L)	4.51 (3.86,5.35)	4.21 (3.68,4.79)	<0.05

表 2. 血脂指标与血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of MACCE between blood lipid parameters and coronary heart disease patients with high-normal blood pressure

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
RC	5.08	2.21 ~ 11.66	<0.01	4.21	1.71 ~ 10.36	<0.05
LDLC	1.33	0.91 ~ 1.95	0.13	1.93	1.09 ~ 3.39	<0.05
HDLc	0.58	0.26 ~ 1.32	0.20	0.18	0.55 ~ 0.65	<0.01
TG	1.56	1.15 ~ 2.11	<0.05	1.45	1.06 ~ 1.98	<0.05

注:RC 是通过 TC、LDLC 及 HDLC 计算所得,因交互性影响,TC 未纳入多因素回归分析中。

2.3 在纳入血脂指标的基础上添加糖尿病、高盐饮食等变量构建新模型后的 Logistic 回归分析

在纳入高盐饮食与糖尿病两个变量后发现,糖尿病与血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的相关性最大($OR = 14.84, 95\% CI$ 为 $5.13 \sim 42.89, P < 0.001$),其次为 RC($OR = 10.07, 95\% CI$ 为 $2.89 \sim 35.05, P < 0.001$),最后为高盐饮食($OR = 6.46, 95\% CI$ 为 $3.00 \sim 13.90, P < 0.001$;表 3)。

表 3. 不同模型下 RC 作为 MACCE 的预测因子其 OR 值的变化

Table 3. Change of OR value of RC as a predictor of MACCE in different models

变量	OR	95% CI	P
高盐饮食	6.46	3.00 ~ 13.90	<0.001
RC	10.07	2.89 ~ 35.05	<0.001
糖尿病	14.84	5.13 ~ 42.89	<0.001

2.4 RC 与 RC/HDL 对血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的预测价值

RC 预测血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的 ROC 曲线下面积为 0.644 (95% CI 为 0.567 ~ 0.721),最佳截断值为 0.52 mmol/L,灵敏度为 72.2%,特异度为 50.5%;RC/HDL 预测血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的 ROC 曲线下面积为 0.661 (95% CI 为 0.586 ~ 0.737),最佳截断值为 0.751 mmol/L,灵敏度为 34%,特异度为 93.8% (图 1)。

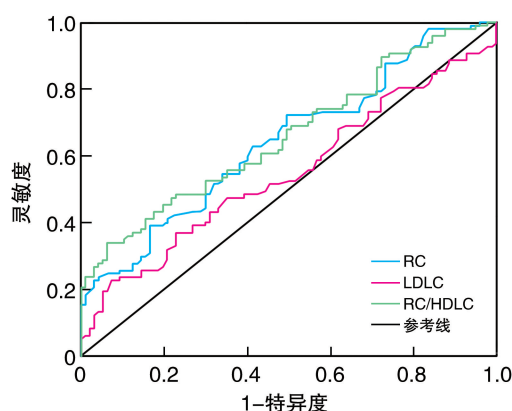


图 1. RC 与 RC/HDL 对血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的 ROC 曲线分析

Figure 1. ROC curve analysis of RC and RC/HDL on MACCE in coronary heart disease patients with high-normal blood pressure

3 讨论

通过对已有研究查阅发现,这是第一项在血压正常高值患者中评估 RC 与 MACCE 之间的相关性研究。结果表明 RC、糖尿病、高盐饮食是血压正常高值患者发生 MACCE 的独立危险因素。血清 RC 水平 >0.52 mmol/L 可预测 MACCE 的发生,灵敏度和特异度分别为 72.2% 和 50.5%。

LDLC 升高是冠状动脉粥样硬化性心脏病的最主要危险因素之一,降低 LDLC 也已经成为各国血脂异常治疗指南的首选。但是,即使将 LDLC 控制在理想范围内或者采用最为规范的降脂治疗方案,患者仍有发生 MACCE 的风险。这提示残余风险仍然存在,而在已有的研究中发现 RC 是驱动这种残余风险的重要原因。RC 是指富含 TG 的脂蛋白中胆固醇的含量,空腹状态下由 VLDL 和 IDL 组成。根据欧洲动脉粥样硬化学会 (EAS) 指南建议^[13], $RC = TC - (HDL + LDL)$ 。人体中血浆 TG 水平的升高可认为是 RC 升高的标志。但 TG 可以被人体大多数细胞降解,而胆固醇不能被任何细胞降解。因此,富含 TG 的脂蛋白中的胆固醇更有可能是导致动脉粥样硬化和心血管疾病的原因,而不是 TG 本身^[15-17]。血压正常高值具有发展为高血压的风险,即使轻微的血压增高都会增加心血管疾病风险^[18],血压正常高值的人群中其血浆脂蛋白磷脂酶活性、血浆氧化型低密度脂蛋白水平高于血压正常者,因此,血压正常高值是一个炎症阶段^[19]。而 Varbo 等^[20]通过对 60 608 人的长期随访研究中发现,RC 每升高 1 mmol/L,人体血清中 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平就会随之升高 37%。这种因果关系在未绝经的女性身上可表现为 CRP 升高 90%。但 LDLC 没有体现出这种效应。由此可见,无论是在血压正常高值的人群中,还是 RC 水平升高的情况下,人体中均存在不同程度的低度炎症反应。低度炎症反应是导致缺血性心脏病的重要原因之一,这或许可以解释本研究中 RC 与 MACCE 的相关性。此外,富含 RC 的胆固醇结晶可以激活 NLRP3 炎性小体,进而通过 IL-1 β 与 IL-18 进行下游的炎症反应,而 IL-1 β 与血压正常高值和高血压的发生密切相关^[9]。因此,在血压正常高值的人群中其体内已经有一定的炎症反应基础,加之 RC 水平的升高激活 NLRP3 炎性小体,进一步加剧人体内低度炎症反应的进行,从而导致一系列与炎症反应相关的病理变化,例如冠状动脉内皮增厚就与低度炎症直接相关。

既往研究表明,糖尿病患者发生 MACCE 的风险远高于糖尿病前期患者,当加入 RC 水平进行联合分析后发现,糖尿病前期伴高水平 RC 的患者其发生 MACCE 的风险增加 1.64 倍,而且对于血糖控制不佳的患者($HbA1c < 7\%$)而言,RC 与 MACCE 也呈正相关^[21]。糖尿病前期患者其血糖水平尚未构成高糖环境,对心脑血管的影响较小,因此糖尿病前期并不会增加心脑血管风险。但在与其他代谢因素(包括高血压和高脂血症)相结合时会导致预后不良。血压正常高值患者其血压水平尚未达到高血压的标准,但是 RC 也会使其 MACCE 的发生风险增高,尤其是在加入糖尿病这一变量因素之后,RC 的 OR 值就更为显著。既往研究表明,糖尿病患者存在以高水平 RC 为特征的血脂异常,但 LDLC 正常^[21],这或许可以解释本研究为何在纳入了糖尿病等因素后,导致常规的血脂指标失去统计学意义,但 RC 仍然具有较高的统计学效能,说明 RC 是预测血压正常高值患者发生 MACCE 的强有力的预测因子。最近的一项研究表明,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],且有研究发现通过降低 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 水平与冠心病的相关性为 0,而此时 RC 仍是冠心病的独立影响因素^[22]。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。既往研究认为 RC 的升高与 HDLC 的降低相关^[23],但升高 HDLC 并未能降低心血管疾病的发生风险^[24-26],所以 RC 升高更可能是导致心血管疾病的主要原因。研究人员也采用孟德尔随机化遗传研究来证实此观点,最终发现 RC 水平的增加与缺血性心脏病的发生风险正相关,与低 HDLC 无关^[27-28]。上述研究的结果也恰好能解释本研究在多因素回归分析后 LDLC、TG、HDL 失去统计学意义的结果。

总之,既往研究未探讨 RC 与血压正常高值冠心病患者发生 MACCE 的相关性,本研究结果显示 RC、糖尿病、高盐饮食与血压正常高值患者日后发生 MACCE 密切相关,其中糖尿病相关性最高。在血脂指标上,RC 与此类人群发生 MACCE 相关且这种相关性独立于 LDLC、HDL、TG 等常规血脂指标。

[参考文献]

[1] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 血脂异常基层诊疗指南(实践版·2019)

[J]. 中华全科医师杂志, 2019(5): 417-421.

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL, CHINESE SOCIETY OF GENERAL PRACTICE, et al. Guideline for primary care of dyslipidemias: practice version (2019) [J]. Chin Gen Pract J, 2019(5): 417-421.

[2] CHAPMAN M J, GINSBERG H N, AMARENCO P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [J]. Eur Heart J, 2011, 32(11): 1345-1361.

[3] SHAO Q, YANG Z, WANG Y, et al. Elevated remnant cholesterol is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. J Atheroscler Thromb, 2022. DOI: 10.5551/jat.63397.

[4] BRUEMMER D, CHO L. Remnant cholesterol: the leftovers and their contribution to atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2021, 14(4): e12615.

[5] QUISPE R, MARTIN S S, MICHOS E D, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study [J]. Eur Heart J, 2021, 42(42): 4324-4332.

[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] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society [J]. Eur Heart J, 2021, 42(47): 4791-4806.

[10] WADSTROM B N, WULFF A B, PEDERSEN K M, et al. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study [J]. Eur Heart J, 2022, 43(34): 3258-3269.

[11] 胡春雨. 中国人群饮酒与心血管疾病发病和死亡的因果关联研究[D]. 北京协和医学院, 2020: 14.
HU C Y. Causal associations of alcohol consumption with

- cardiovascular disease incidence and mortality in China [D]. Peking Union Medical College, 2020: 14.
- [12] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [13] 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.
- [14] 中华医学会, 中华医学杂志, 中国全科医学会, 等. 高血压基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019(8): 723-731.
- CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL, CHINESE SOCIETY OF GENERAL PRACTICE, et al. Guideline for primary care of hypertension: practice version(2019)[J]. *Chin Gen Pract J*, 2019(8): 723-731.
- [15] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [16] 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.
- [17] NKOMO V T, GARDIN J M, SKELTON T N, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study [J]. *Lancet*, 2006, 368(9540): 1005-1011.
- [18] EREM C, HACIHASANOGU A, KOCAK M, et al. Prevalence of prehypertension and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon hypertension study [J]. *J Public Health (Oxf)*, 2009, 31(1): 47-58.
- [19] 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.
- YOU Z G, HUANG L, JIANG X H. Plasma metabolomics characteristics in prehypertension [J]. *Chin J Mod Med*, 2017, 27(30): 93-97.
- [20] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. 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*, 2013, 128(12): 1298-1309.
- [21] CAO Y X, ZHANG H W, JIN J L, et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 104.
- [22] FERENCIC B A, KASTELEIN J, RAY K K, et al. Association of triglyceride-lowering LPL Variants and LDLC-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease [J]. *JAMA*, 2019, 321(4): 364-373.
- [23] MANSIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Blood Press*, 2007, 16(3): 135-232.
- [24] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a Meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [25] MILLS E J, WU P, CHONG G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials[J]. *QJM*, 2011, 104(2): 109-124.
- [26] VARBO A, BENN M, NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3): 358-367.
- [27] DE MIGUEL-YANES J M, JIMENEZ-GARCIA R, HERNANDEZ-BARRERA V, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on in-hospital-mortality after major cardiovascular events in Spain (2002-2014) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 126.
- [28] NOH M, KWON H, JUNG C H, et al. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 74.
- (此文编辑 文玉珊)