

本文引用: 杜冬杰, 陈健, 王诗悦, 等. 血残粒胆固醇水平与冠心病和心肌梗死风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 510-516. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.06.008.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-06-0510-07

血残粒胆固醇水平与冠心病和心肌梗死风险的两样本孟德尔随机化研究

杜冬杰, 陈健, 王诗悦, 查理, 尚容仿, 孙冬雪, 钟鸣, 金恩泽

(哈尔滨医科大学附属第四医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150000)

[摘要] [目的] 探索血液中残粒胆固醇(RC)水平与冠心病(CHD)和心肌梗死(MI)的因果关系。[方法] 采用两样本孟德尔随机化(MR)分析方法研究 RC 与 CHD 和 MI 的潜在因果关系。使用随机效应逆方差加权(IVW)法作为两样本 MR 分析的主要分析方法, 并采用敏感性分析(包括异质性检验、多效性分析和逐个剔除检验)评估 MR 分析结果的稳健性。[结果] IVW 法分析结果显示, RC 与 CHD 和 MI 发生风险之间的关联具有统计学意义(CHD: OR = 1.57, 95% CI: 1.40 ~ 1.76, $P = 2.01E-14$; MI: OR = 1.59, 95% CI: 1.40 ~ 1.79, $P = 1.26E-13$)。MR-Egger 回归结果提示筛选出的单核苷酸多态性(SNP)与 CHD 和 MI 不存在基因多效性(分别为 $P = 0.9241$ 、 $P = 0.7405$)。[结论] 血液中 RC 水平升高与 CHD 和 MI 风险增加存在因果关系。

[关键词] 残粒胆固醇; 冠心病; 心肌梗死; 孟德尔随机化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association between serum remnant cholesterol level and coronary heart disease and myocardial infarction: a two-sample Mendelian randomization study

DU Dongjie, CHEN Jian, WANG Shiyue, ZHA Li, SHANG Rongfang, SUN Dongxue, ZHONG Ming, JIN Enze

(Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between serum remnant cholesterol (RC) level and coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction (MI). **Methods** Two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was used to investigate the potential causal association between RC and CHD, MI. The inverse variance weighted (IVW) model was used as the main analytical method for the two-sample MR analysis and was followed by sensitivity analysis, including heterogeneity test, horizontal pleiotropy test, and leave-one-out analysis, to evaluate the robustness of the MR results. **Results** The IVW method showed statistically significant associations between RC and increased risk of CHD and MI (CHD: OR = 1.57, 95% CI: 1.40 ~ 1.76, $P = 2.01E-14$; MI: OR = 1.59, 95% CI: 1.40 ~ 1.79, $P = 1.26E-13$). MR-Egger regression results suggested that the screened single nucleotide polymorphisms (SNP) were not genetically pleiotropic with CHD and MI (The P values for CHD and MI were $P = 0.9241$ and $P = 0.7405$, respectively).

Conclusion Elevated serum remnant cholesterol level is causally associated with an increased risk of CHD and MI.

[KEY WORDS] remnant cholesterol; coronary heart disease; myocardial infarction; Mendelian randomization

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)居全球心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)首位,可引起包括心肌梗死(myocardial infarction, MI)在内的急性冠状动脉综合征或稳定型心绞痛等慢性疾病(心肌灌注不足引起的胸痛或不适),并成为当今全球人类死亡

的首要原因^[1]。

众所周知,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)是重要的血脂指标,通过他汀类药物降低 LDLC 能显著减少 ASCVD 事件发生的风险^[2]。但临床研究表明,冠心病(coronary heart disease, CHD)患者经过标准化治疗后,

[收稿日期] 2022-11-21

[修回日期] 2023-03-09

[作者简介] 杜冬杰, 硕士研究生, 研究方向为血脂与心血管疾病, E-mail: adu1259645770@163.com. 通信作者金恩泽, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病和肺动脉高压的诊断及介入治疗, E-mail: enzejin@163.com.

即使 LDLC 水平达标,仍存在心血管事件(cardiovascular events,CVE)剩余风险^[3];此外,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)升高疗法在减少 ASCVD 事件方面的失败也迫使寻找新的血脂干预靶点^[4-6]。近年来研究发现残粒胆固醇(remnant cholesterol, RC)与升高的心血管疾病风险相关。RC 目前尚无统一的定义,通常指富含甘油三酯的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins,TRL)中的胆固醇,包括非空腹状态下乳糜微粒残粒、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)以及空腹状态下的 VLDL 和 IDL。残余胆固醇水平可以通过计算得到,即总胆固醇减去 HDLC 和 LDLC。尽管 RC 在动脉粥样硬化中的作用不如 LDL 颗粒,但 RC 具有多种促动脉粥样硬化特性,包括促炎和促血栓形成^[7-8]。当 RC 升高时,可能会增强胆固醇在动脉壁中的积累,导致动脉粥样硬化的进展,从而导致缺血性心脏病,类似于 LDLC^[9-10]。与 LDLC 不同的是,虽然既往的一些观察性研究已经观察到 RC 的升高与心血管疾病风险增加相关,但受样本量和各种心血管危险因素的影响,仍须进一步的证据证明其因果关系。

观察性研究评估可改变的暴露或危险因素与临床相关结果之间的关联时,由于混杂因素或反向因果关系的干扰,容易提供有偏倚的关联^[11]。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)分析通过使用遗传变异作为测试暴露的工具变量很好地解决了这些问题,这种与暴露相关的遗传变异的等位基因是随机分配的,不受反向因果关系的影响^[12]。因此,本研究采用两样本 MR 分析方法来探索 RC 与 CHD 和 MI 的因果关系。

1 资料和方法

1.1 研究设计和数据来源

采用两样本 MR 分析来研究 RC 与 CHD 和 MI 的潜在因果关系。本研究中使用的数据全部来自公共数据,这些数据在数据库网站上公开获得,具体的伦理批准在原始的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)文章中已有表述。本研究遵循了 MR 研究的三个假设:(1)遗传变异与危险因素密切相关(本研究中的 RC);(2)遗传变异与混杂因素无关;(3)遗传变异仅通过危险因素影

响结局(本研究中的心血管疾病)^[13]。使用 R 程序(版本 4.1.0)的 Two Sample MR 包进行统计分析。

从 IEU OpenGWAS project(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)网站获得 RC(met-d-Remnant_C)、CHD(ieu-a-7)和 MI(ieu-a-798)的 GWAS 数据(表 1),网站访问时间为 2022-10-18。RC 的汇总数据包括 115 078 例参与者,SNP 数量为 12 321 875 个,均来自欧洲人群,男女不限。CHD 和 MI 的汇总数据来自 CARDIoGRAMplusC4D 联盟的 GWAS 荟萃分析,该研究包括多达 184 305 例参与者(77% 为欧洲血统;60 801 例 CHD 和 123 504 例对照样本,SNP 数量为 9 455 779 个;43 676 例 MI 和 128 199 例对照样本,SNP 数量为 9 289 492 个)^[14]。

1.2 工具变量

从 RC 的 GWAS 汇总数据中筛选出有意义的 SNP(筛选条件: $P < 5E-08$,连锁不平衡 r^2 为 0.001,连锁不平衡区域宽度为 10 000 kb,以保证各个 SNP 相互独立,排除基因多效性对结果的影响)。我们计算了 F 统计量以量化遗传变异的强度, $F < 10$ 为弱工具变量,须剔除。 F 统计量计算公式为: $F = \frac{N-K-1}{K} \times \frac{R^2}{1-R^2}$,其中 N 为暴露数据库的样本量, K 为

SNP 的个数, R^2 为暴露数据库中由 SNP 解释的变异所占的比例。 R^2 计算公式为: $R^2 = 2 \times \text{MAF} \times (1 - \text{MAF}) \times \beta^2$,其中 MAF 为次要等位基因频率, β 为等位基因效应值。然后从 CHD 和 MI 的 GWAS 汇总数据中提取上述筛选出的 RC 相关 SNP;缺失的 SNP 用与其具有高度连锁性($r^2 > 0.8$)的 SNP 代替,剔除无合适替代位点的 SNP。分别汇总 RC 与 CHD 及 RC 与 MI 数据集的信息,同时剔除与 CHD 或 MI 直接相关的 SNP($P < 5E-08$)。在 MR 分析之前,我们进行了 MR-PRESSO 分析,以排除任何具有潜在多效性的异常值,以确保我们 MR 估计的可靠性^[15]。按照上述步骤,剩余的 SNP 最终被用作遗传工具(45 个和 47 个 SNP 分别用于估计 RC 对 CHD 和 MI 的因果作用)。

1.3 统计学分析

本研究以逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)^[16]为主要分析方法,该方法结合了 Wald 比率估计值,以获得暴露对结果因果影响的一致估计,其特点是回归时不考虑截距项的存在。本文还使用了其他的 MR 分析方法,包括 MR-Egger 回归^[17]、加权中位数法(weight median estimator, WME)^[18]、简单模式(simple mode)^[19]、加权模型(weighted mode)^[19]来验证暴露(RC)与结局(CHD)

的因果关系。MR-Egger 回归法与 IVW 分析方法最大的区别就是加多了截距项,主要用来判断有无水平多效性。WME 是假设分析中至少有一半的 IV 有效,然后获得因果关系的一致估计。简单模式根据因果效应对 SNP 进行分类,并将相似值划分为一个簇,使用 SNP 数量最多的簇来评估估计的因果效应。加权模式将每个集群中 SNP 的因果效应值与模块 SNP 数量进行加权,返回的结果是具有最大 SNP 数权重的临时估计。使用加权模式的一致性因果效应估计要求满足“ZEMPA 假设”(零模态多效性假设)^[19]。

1.4 敏感性分析

本研究使用 Cochran's Q 检验来判断 IVW 模型的异质性;当 $P < 0.05$ 时认为存在异质性,此时使用 IVW 的随机效应模型来进行因果推断。用 MR-Egger 回归分析来检测基因多效性是否存在,当截距项与 0 差异很大时,说明存在水平多效性。最后进行逐个剔除检验,评估合并的 IVW 估计值是否由任何单个 SNP 所影响。

2 结果

2.1 工具变量

从 met-d-Remnant_C 中共筛选出 56 个与 RC 高度相关的 SNP。经过几次筛选,CHD 数据集获得 52 个 SNP,剔除与结局相关的 4 个 SNP (rs12740374、rs12151108、rs115478735 和 rs653178),同时经 MR-PRESSO 分析后剔除 3 个离群值 (rs1500188、rs3777411 和 rs77960347),最终纳入 45 个 SNP。 R^2 为 3.73%,单一 SNP 对应的 F 统计量分布范围为 24.50 ~ 377.72,表明在 MR 分析中没有使用弱工具变量。MI 数据集获得 52 个 SNP,剔除与结局相关的 3 个 SNP (rs12740374、rs115478735 和 rs653178),同时经 MR-PRESSO 分析后剔除 2 个离群值 (rs1500188 和 rs3777411),最终纳入 47 个 SNP。 R^2 为 4.28%,单一 SNP 对应的 F 统计量分布范围为 24.50 ~ 570.33,表明在 MR 分析中没有使用弱工具变量。SNP 基本信息见表 2。

表 1. 两样本 MR 研究中 GWAS 数据库的简要信息

Table 1. Summary of the GWAS included in this two-sample MR study

表型	ID	样本量	SNP	组织	网址
RC	met-d-Remnant_C	115 078	12 321 875	NA	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/met-d-Remnant_C/
CHD	ieu-a-7	184 305	9 455 779	CARDIoGRAMplusC4D	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ieu-a-7/
MI	ieu-a-798	171 875	9 289 492	CARDIoGRAMplusC4D	https://gwas.mrcieu.ac.uk/datasets/ieu-a-798/

注:NA 表示没有。

表 2. 与 RC 相关的 56 个 SNP

Table 2. A total of 56 SNP associated with RC

SNP	EA	OA	EAF	CHR	位置	β	SE	P	R^2	F 值
rs1065853	T	G	0.080 584	19	45413233	-0.398 07	0.007 557	1.00E-200	0.023 48	2 766.972
rs12151108	A	G	0.119 677	19	11197261	-0.152 99	0.006 306	8.49E-133	0.004 932	570.326 6
.....										
rs11591147	T	G	0.017 458	1	55505647	-0.308 81	0.015 633	7.30E-90	0.003 272	377.721 7
rs12740374	T	G	0.221 059	1	109817590	-0.096 19	0.004 936	1.80E-85	0.003 186	367.859 2
rs869412	C	T	0.226 816	7	1074134	-0.025 29	0.004 913	3.20E-08	0.000 224	25.815 7
rs2478237	G	A	0.403 653	10	94804733	-0.021 03	0.004 188	4.10E-08	0.000 213	24.500 87

注:EA:效应等位基因;OA:非效应等位基因;EAF:效应等位基因频率;CHR:染色体; β :等位基因效应值;SE: β 的标准误。

2.2 RC 与 CVD 的孟德尔随机化分析

遗传预测的 RC 升高与 CHD 和 MI 风险增加有关,五种方法得到的因果效应方向一致(表 3、图 1 和图 2)。IVW 法分析结果显示,RC 与 CVD 发

生风险之间关联具有统计学意义(CHD:OR = 1.57,95% CI:1.40 ~ 1.76, $P = 2.01E-14$;MI:OR = 1.59,95% CI:1.40 ~ 1.79, $P = 1.26E-13$)。

表 3. 两样本孟德尔随机化分析结果

Table 3. Results of two-sample Mendelian randomization analysis

方法	CHD				MI			
	OR	95% CI	P	Cochran's Q(P)	OR	95% CI	P	Cochran's Q(P)
IVW	1.57	1.40 ~ 1.76	2.01E-14	112.72(3.66E-08)	1.59	1.40 ~ 1.79	1.26E-13	117.80(1.96E-08)
MR-Egger	1.68	1.30 ~ 2.18	2.83E-04	112.70(2.21E-08)	1.65	1.28 ~ 2.13	3.89E-04	117.51(1.29E-08)
加权中位数法	1.55	1.38 ~ 1.74	3.05E-11		1.62	1.41 ~ 1.86	4.52E-12	
简单模式	1.55	1.19 ~ 2.00	2.09E-03		1.61	1.23 ~ 2.12	1.18E-03	
加权模式	1.48	1.23 ~ 1.78	1.89E-04		1.66	1.34 ~ 2.05	2.61E-05	

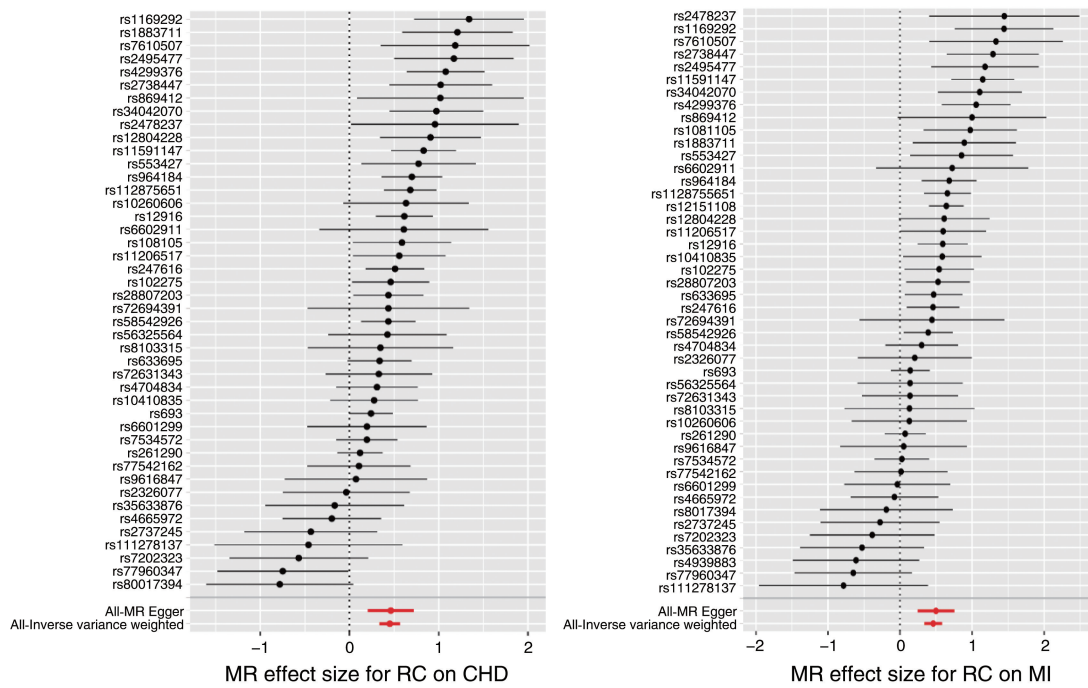


图 1. 两样本孟德尔随机化结果森林图

Figure 1. Forest plot of the two-sample MR analysis

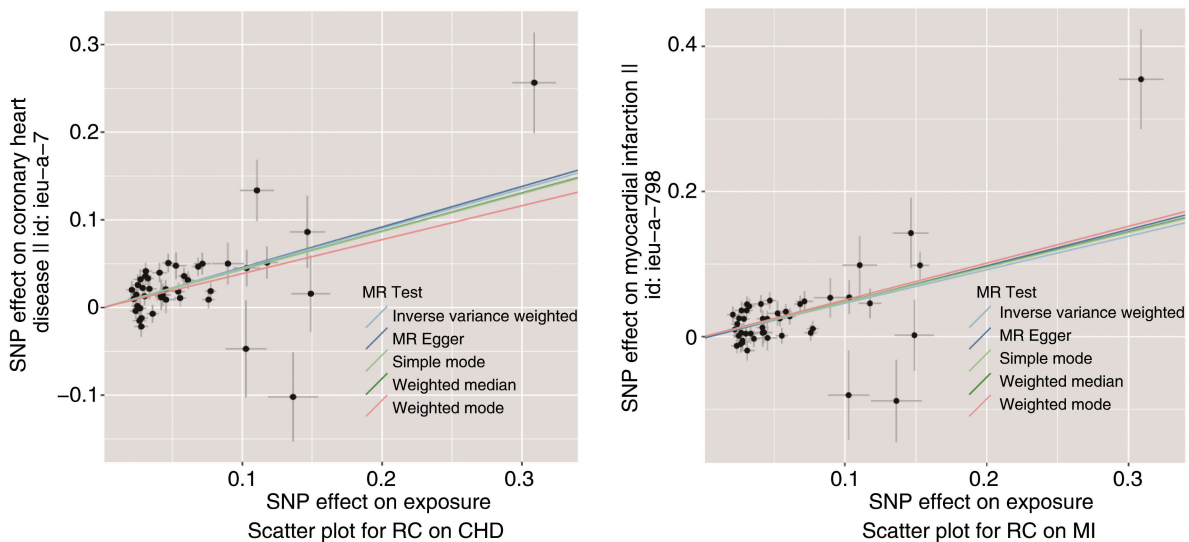


图 2. 两样本 MR 结果散点图

Figure 2. Scatter plot of the two-sample MR analysis

2.3 敏感性分析

漏斗图显示纳入的所有 SNP 基本对称(图 3), 表明工具变量之间差异较小。虽然 Cochran's Q 检验 ($P < 0.05$) 发现存在异质性, 但随机效应 IVW 分析方法的结果表明 RC 与 CHD ($P = 2.01E-14$) 和 MI ($P = 1.26E-13$) 确实存在因果关系, 并且 RC 升

高后 CHD ($b = 0.45$) 和 MI ($b = 0.46$) 发病风险也相应增加。MR-Egger 回归结果提示筛选出的 SNP 与 CHD 和 MI 不存在基因多效性 (CHD 和 MI 的 P 值分别为 0.924 1、0.740 5)。经逐个剔除检验后, CHD 和 MI 分别余下的 45 和 47 个 SNP 都在无效线的右侧, 表明本研究的 MR 分析结果是稳健的(图 4)。

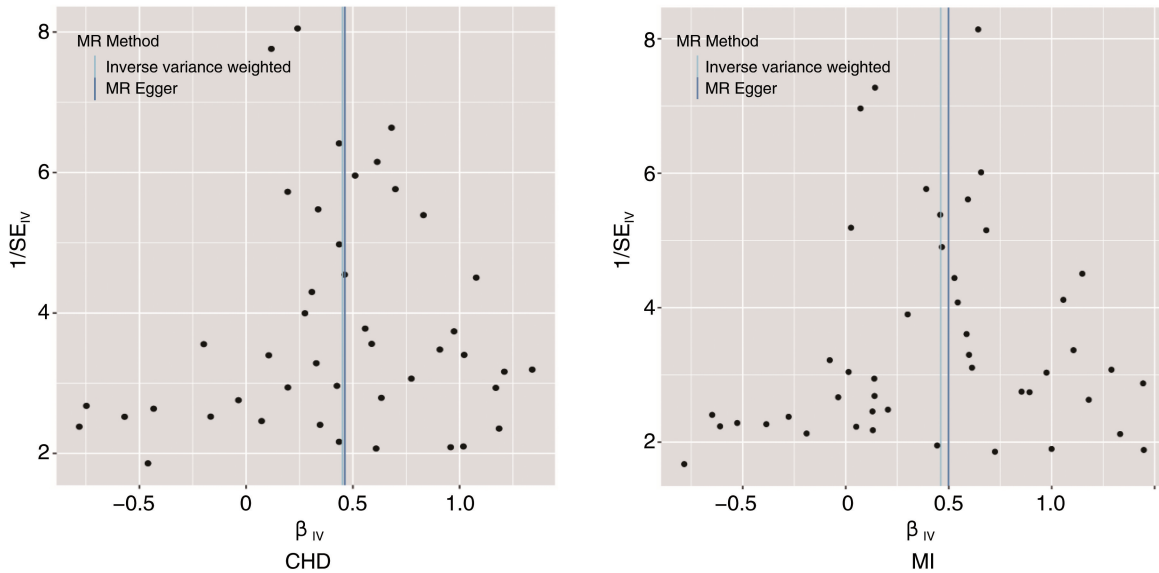


图 3. 两样本 MR 结果漏斗图
Figure 3. Funnel plot of the two-sample MR analysis

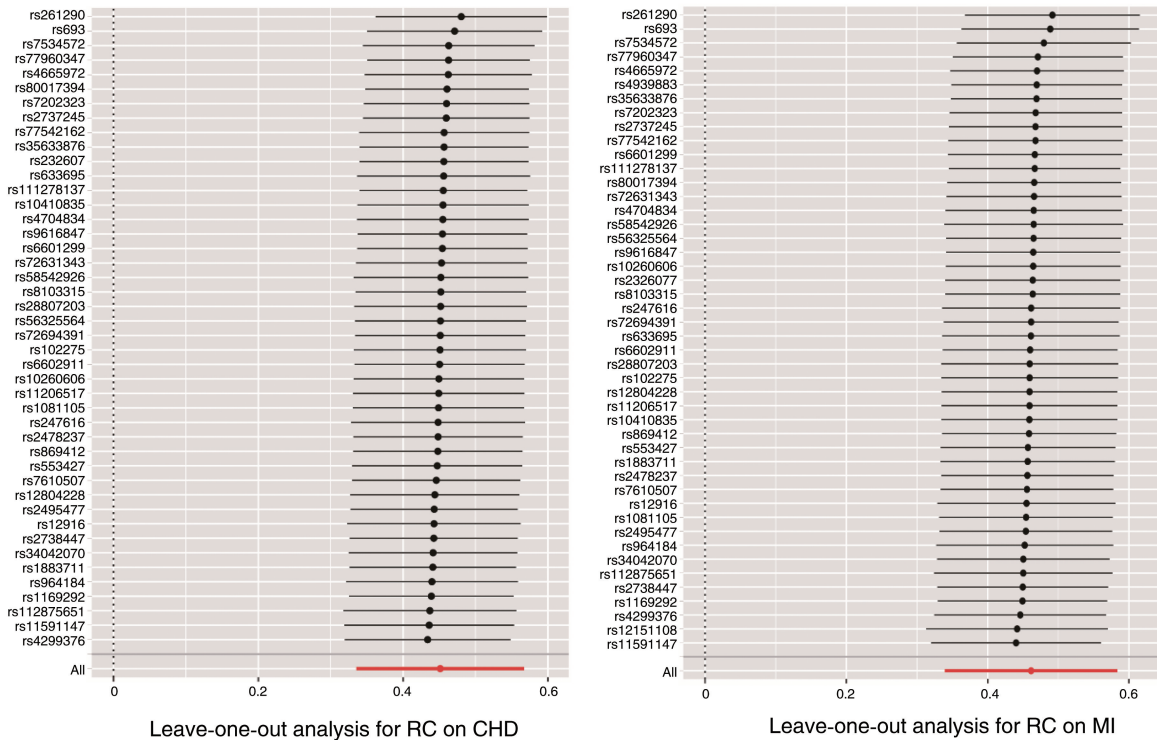


图 4. “Leave-one-out”敏感性分析结果
Figure 4. Result of leave-one-out sensitivity analysis

3 讨论

本研究采用两样本 MR 方法来评估 RC 与 CHD 和 MI 风险增加之间的因果关系,得到了 RC 与 CHD 和 MI 风险增加之间因果关系的有力证据。具体来说,因果推断得到了各种 MR 方法(包括 IVW、MR-Egger、加权中位数法、简单模型和加权模型)中一致的效应估计值和方向的支持,这将有助于我们更好地理解 RC 对 CVD 的遗传影响。本研究发现 RC 每增加一个标准差,CHD 风险将增加 57% (OR = 1.57, 95% CI: 1.40 ~ 1.76, $P=2.01E-14$), MI 风险将增加 59% (OR = 1.59, 95% CI: 1.40 ~ 1.79, $P=1.26E-13$)。本研究结果和既往的研究结果一致。针对哥本哈根的 73 513 例丹麦血统的白人受试者进行的研究发现,非空腹残余胆固醇增加 1 mmol/L 与缺血性心脏病的 2.8 倍因果风险相关,并独立于 HDLC,这意味着富含甘油三酯的脂蛋白颗粒的胆固醇含量升高会导致缺血性心脏病^[20]。Quispe 等^[21]评估了非 ASCVD 患者中 LDLC 和载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 以外的 RC 相关风险后发现,经过包括 LDLC 和 ApoB 在内的多变量调整后,logRC 与较高的 ASCVD 风险相关(HR 1.65, 95% CI: 1.45 ~ 1.89),即在无 ASCVD 个体中,升高的 RC 水平与 ASCVD 相关,独立于传统的危险因素,如 LDLC 和 ApoB 水平。Doi 等^[22]使用预定义的 RC 升高的切点计算了从低于 5%、7.5% 和 (或) 10% 的 10 年 MI 和缺血性心脏病发生的净重分类指数 (net reclassification index, NRI),该指数定义为缺血性心脏病、MI 和冠状动脉血运重建的复合死亡。结果发现 RC 水平升高可显著改善 MI 和缺血性心脏病的风险预测。总体而言,降低残余胆固醇水平可能会减少冠状动脉粥样硬化和 CVD 发生风险,并且需要进一步研究靶向降低 RC 在一级预防中的潜在价值。

从机制上讲,RC 可能具有促炎^[23]、促进动脉粥样硬化和促血栓形成的作用,这都增加 CHD 和 MI 的风险。RC 携带更大的胆固醇负荷,在动脉内膜中积累,比 LDL 更有效地诱导巨噬细胞泡沫化,促进泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化斑块的炎症变化^[24]。有研究发现,内皮表面 RC 脂解过程中释放的游离脂肪酸也可以对内皮细胞和巨噬细胞发挥促炎作用^[25-26]。此外,低水平的 HDL 可能与泡沫细胞胆固醇流出减少有关,从而加剧动脉粥样硬化^[27]。Varbo 等^[9]发现 RC 水平升高与低度炎症相关,而 LDL 与低度炎症关系不大,动脉粥样硬化的

炎症程度主要由 RC 所驱动。Elshazly 等^[28]分析了 5 754 例接受连续血管内超声检查的 CHD 患者的数据后发现,在他汀类药物治疗的动脉粥样硬化性心血管疾病患者中,残余胆固醇与冠状动脉粥样硬化进展相关且独立于传统的血脂指标、C 反应蛋白或临床危险因素,并且较高的残余胆固醇水平也与较高的主要不良心血管事件相关。RC 能上调纤溶酶原激活物抑制剂 1 基因和纤溶酶原激活物抑制剂 1 抗原和活性的表达,促进血小板聚集和凝块形成;活化的血小板的表面膜还支持凝血酶原复合物的组装和活性,从而进一步产生凝血酶并扩增凝血级联反应^[29]。所有这些过程都有助于形成不稳定的斑块、斑块侵蚀和血栓形成^[30],从而导致心血管疾病死亡。

本研究有几个优势。首先,MR 设计研究可以模拟观察环境中的随机对照试验。相较于随机对照试验,更能节省时间和成本,这使得孟德尔随机化分析在评估和筛选潜在因果关联方面具有一定的优势;并且 MR 研究降低了混杂偏倚以及避免了反向因果关系。其次,本研究采用严格的质量控制条件和合理的分析方法,包括运用多种模型来评价因果效应。因此,本研究的结果是可靠和稳定的。第三,我们使用的数据来自大型 GWAS,为高统计功效提供了足够的样本量。

同时,本研究也存在一些局限。首先,所有 GWAS 数据都主要来自欧洲人群,本研究的发现不能适用于其他人群。其次,与性状相关的遗传变异仅解释了危险因素变异的一小部分,且这种关系是理论上的,仍须进一步在随机对照试验中来证实。

综上所述,本研究应用两样本 MR 分析方法,以基因变异为工具变量对 RC 与 CHD 和 MI 患病风险进行了探讨,提供了 RC 升高对 CHD 和 MI 风险增加的因果关系证据,提示检测血浆 RC 水平对 ASCVD 评估及剩留风险管控方面具有重要价值。

[参考文献]

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] 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.
CHEN Y, XU Q, ZHOU Q Z, et al. Clinical prognostic value of remnant cholesterol for MACCE in coronary heart disease patients with high-normal blood pressure[J]. Chin J Arterioscler, 2022, 30(10): 878-883.
- [3] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evoluc-

- umab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [4] LINCOFF A M, NICHOLLS S J, RIESMEYER J S, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1933-1942.
- [5] BODEN W E, PROBSTFIELD J L, ANDERSON T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [6] FAYAD Z A, MANI V, WOODWARD M, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial [J]. *Lancet*, 2011, 378(9802): 1547-1559.
- [7] JOSHI P H, KHOKHAR A A, MASSARO J M, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the Jackson heart and Framingham offspring cohort studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e002765.
- [8] FUJIOKA Y S, ISHIKAWA Y. Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(3): 145-154.
- [9] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-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.
- [10] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.
- [11] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525.
- [12] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomisation (STROBE-MR): explanation and elaboration [J]. *BMJ*, 2021, 375: n2233.
- [13] EMDIN C A, KHERA A V, KATHIRESAN S. Mendelian randomization [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1925-1926.
- [14] NIKPAY M, GOEL A, WON H H, et al. A comprehensive 1000 genomes-based genome-wide association Meta-analysis of coronary artery disease [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(10): 1121-1130.
- [15] VERBANCK M, CHEN C Y, NEALE B, et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 693-698.
- [16] BURGESS S, BOWDEN J, FALL T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants [J]. *Epidemiology*, 2017, 28(1): 30-42.
- [17] SLOB E A W, GROENEN P J F, THURIK A R, et al. A note on the use of Egger regression in Mendelian randomization studies [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 2094-2097.
- [18] BOWDEN J, DAVEY SMITH G, HAYCOCK P C, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator [J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314.
- [19] HARTWIG F P, DAVEY SMITH G, BOWDEN J. Robust inference in summary data Mendelian randomization via the zero modal pleiotropy assumption [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1985-1998.
- [20] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-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.
- [21] 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.
- [22] DOI T, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Elevated remnant cholesterol reclassifies risk of ischemic heart disease and myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(24): 2383-2397.
- [23] 陈焱, 徐清, 周庆志, 等. 残余胆固醇与心血管疾病风险的研究现状 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(7): 640-644.
CHEN Y, XU Q, ZHOU Q Z, et al. Research status of remnant cholesterol and cardiovascular disease risk [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(7): 640-644.
- [24] CHAIT A, GINSBERG H N, VAISAR T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 508-516.
- [25] TING H J, STICE J P, SCHAFF U Y, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor-alpha [J]. *Circ Res*, 2007, 100(3): 381-390.
- [26] SCHWARTZ E A, REAVEN P D. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5): 858-866.
- [27] TALL A R, THOMAS D G, GONZALEZ-CABODEVILLA A G, et al. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(1): e148559.
- [28] 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.
- [29] OLUFADI R, BYRNE C D. Effects of VLDL and remnant particles on platelets [J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(3/4): 281-291.
- [30] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.

(此文编辑 许雪梅)