

本文引用: 张龙, 李建平. 脂蛋白精细化亚组分检测及临床应用: 现状与前景[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1013-1018. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.001.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1013-06

· 脂蛋白(a)与心血管疾病专栏 ·

脂蛋白精细化亚组分检测及临床应用: 现状与前景

张龙, 李建平

北京大学第一医院心内科, 北京市 100032

[摘要] 血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病重要的危险因素。目前临床上以常规血脂检测项目为指导的干预策略在降低其发病风险方面仍存在明显不足。脂蛋白亚组分中蕴藏着挖掘残余风险的巨大潜力, 因此亟待解决以下问题: ①如何应用脂蛋白及亚组分检测, 识别并控制与血脂相关的“残余风险”; ②如何围绕脂蛋白精细表型展开研究, 揭示其在动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测中的作用, 发现新的风险标志物, 并探寻降脂与抗动脉粥样硬化的新靶点; ③如何推动脂蛋白及亚组分检测尽快进入临床应用, 进一步提升动脉粥样硬化性心血管疾病的预防、诊断和治疗水平。针对关键问题进行精准突破和攻关, 将有效提升我国在脂蛋白代谢异常及动脉粥样硬化性心血管疾病的临床防治和研究整体水平, 进而降低发病风险和减轻疾病负担。

[关键词] 脂蛋白亚组分; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 残余风险

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Refined lipoprotein subfraction detection and clinical application: current status and prospects

ZHANG Long, LI Jianping

Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100032, China

[ABSTRACT] Dyslipidemia represents a crucial risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). Currently, intervention strategies guided by routine blood lipid testing in clinical practice still have notable limitations in reducing its incidence risk. Lipoprotein subfractions hold great potential for uncovering residual risks, highlighting the urgent need to address the following key questions: ①How to utilize lipoprotein and subfraction testing to identify and control lipid-related residual risks; ②How to carry out research centered on fine lipoprotein phenotypes to uncover their role in predicting ASCVD risk, discover new risk markers, and identify novel targets for lipid-lowering and anti-atherosclerotic treatment; ③How to facilitate the prompt clinical implementation of lipoprotein and subfraction testing to further improve the prevention, diagnosis, and treatment of ASCVD. Targeted breakthroughs in these issues will contribute to comprehensively improving the clinical prevention, treatment, and research levels of lipoprotein metabolism disorders and ASCVD in China, thereby reducing the incidence risk and disease burden.

[KEY WORDS] lipoprotein subfractions; atherosclerotic cardiovascular diseases; residual risk

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) 主要包括冠心病、脑卒中和外周血管疾病, 具有高死亡率和高致残率的特点。根据 2021 年全球疾病负担研究的流行病学数据, 脑卒中和缺血性心脏病在中国仍然是导致死亡的首要 and 次要原因, 并且这两种疾病的发病率在过去十年中呈现出显著的上升趋势 (每 10 万人口

分别增加 17.4 例和 27.7 例)^[1]。为了有效控制 ASCVD 的发生, 并改善患者的预后, 明确 ASCVD 的危险因素具有重要的临床意义。目前, 多项临床队列研究已明确, 高血压、糖尿病、高胆固醇血症等代谢性疾病, 特别是以低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 升高为特征的血脂异常与 ASCVD 的发病率和死亡率之间的关系

[收稿日期] 2025-05-29

[修回日期] 2025-08-20

[基金项目] 四大慢病重大专项 (2023ZD0503400 和 2023ZD0503401)

[作者简介] 张龙, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为血脂异常的诊疗与机制, E-mail: zhanglongbill@163.com。通信作者李建平, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的介入治疗, E-mail: lijianping03455@pkufh.com。

已得到充分证实,并且国内外血脂治疗指南强调通过降低 LDLC 浓度以减少 ASCVD 的发生风险^[2-3]。然而,他汀类药物、胆固醇肠道重吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂等降脂药物在单药使用和联合用药中的大量临床试验表明,即便在现行严格的降脂治疗背景下,ASCVD 的残余风险依然持续存在^[4]。这一现象促使近年来 ASCVD 防治研究的焦点逐步转向对残余风险的评估与治疗。血脂方面的残余风险精准评估主要集中在脂蛋白亚组分的分析中。目前大量机制研究表明,除了 LDLC 外,多种脂质亚组分也与 ASCVD、支架内再狭窄及主动脉瓣狭窄等事件密切相关,这些脂质亚组分包括餐后产生的富甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL)、低密度脂蛋白颗粒 (low density lipoprotein particle, LDL-P)、高密度脂蛋白颗粒 (high density lipoprotein particle, HDL-P) 及其亚类,以及脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)]^[5-9]。并且目前临床上对于主要靶标 LDLC 的检测结果通常涵盖 LDL₁₋₄ 亚型、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 和 Lp(a) 的胆固醇总和。即便 LDLC 水平相同,不同成分占比的差异也可能预示着不同的 ASCVD 发病风险。因此,2020 年欧洲动脉粥样硬化化学会和欧洲临床化学与检验医学联合会的多学科共识小组发布了关于降脂策略中,除 LDLC 以外的致动脉粥样硬化脂蛋白定量建议^[8],特别强调甘油三酯 (triglyceride, TG) 和 Lp(a) 与降低 LDLC 后的残余风险密切相关。鉴于此,传统的血脂四项:血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、LDLC 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 作为 ASCVD 风险筛查与防治指导的临床策略已无法满足当前需求。推广应用于临床的脂蛋白亚组分检测方法,对于精准识别 ASCVD 高残余风险人群,以及指导后续精准降脂药物的选择,均显得至关重要。尽管目前已有多种检验方法能够对脂蛋白亚组分进行检测,但其在临床应用推广过程中仍面临四大主要瓶颈:“检不了、检不准、检而不读、检而不用”。

1 检不了:检测技术的选择

目前,临床常规采用酶法、匀相法或免疫比浊法测定 TC、TG、HDLC、LDLC、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 和 Lp(a) 的水平。此类检测体系具备操作简

便、高通量、自动化的特性,并且行业内已建立标准化的质量控制体系。然而,现有的常规检测体系难以实现对脂蛋白亚型的临床检测,导致“检不了”的现状。不过,随着检验技术的不断进步,垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测 (vertical auto profile, VAP)、核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR)、液相色谱串联质谱 (liquid chromatography mass spectrometry/mass spectrometry, LC-MS/MS) 等一系列新技术和新方法的发展,已逐步突破了脂蛋白亚组分精细化检测“检不了”的瓶颈。VAP 技术是一种基于密度梯度超高速离心分离脂蛋白,然后通过特异性表面活性剂与脂蛋白亚类进行选择性反应,从而获得连续脂蛋白亚组分胆固醇图谱的技术。VAP 不仅能报告血脂基本项目,还能涵盖极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、VLDL₃ 亚型、IDL、LDL₁₋₄ 亚型、Lp(a)、HDL₂、HDL₃ 亚型的胆固醇水平,以及 LDL-P。此外,该检测还能提供非 HDLC (VLDL、IDL、LDL₁₋₄ 亚型和 Lp(a) 的胆固醇之和)、残粒脂蛋白胆固醇 (remnant lipoprotein cholesterol, RLPC) (VLDL₃ 亚型和 IDL 的胆固醇之和),以及更准确的 LDLC 水平 (LDL₁₋₄ 亚型的胆固醇之和)。然而,该技术存在以下局限性:首先,无法量化非 LDL 颗粒的形态学参数;其次,检测参数的覆盖范围较为有限;再者,由于不同的离心液、离心方法以及 VAP 检测仪器的差异,检测项目会存在不一致性;此外,还需进一步提升自动化水平,以减轻临床工作的劳动强度并降低人工成本^[10]。NMR 是一种混合相检测技术,主要通过检测脂蛋白颗粒表面的磷脂、游离胆固醇,以及内核中胆固醇酯和 TG 的末端甲基质子数量,来确定脂蛋白亚组分的质量、颗粒数和粒径等特征。该技术能够对脂蛋白颗粒的平均粒径,以及 5 个 VLDL 亚型、6 个 LDL 亚型、IDL 和 4 个 HDL 亚型的颗粒浓度进行精准分析,同时还能鉴定各类脂蛋白及其亚型的 TC 和 TG 的分布含量。目前,国内外相关领域的专家及各类指南均一致认可 NMR 技术在血脂亚组分分析和 ASCVD 风险评估中所具备的潜在价值。然而,NMR 检测方法无法分离 Lp(a),且数据处理过程复杂,必须依赖于专业的数据分析系统进行解析。此外,不同仪器设备尚未实现标准化和规范化,导致各平台间的检查结果无法通用,存在诸多缺陷^[11-12]。LC-MS/MS 技术整合高效液相色谱分离与质谱检测的双重技术优势,是一种集高效分离和多组分定性、定量于一体的方法。LC-MS/MS 的血脂分析主要应用于小分子脂类化合物的检测,但其技术局限性在于无法

实现完整脂蛋白颗粒的定量分析,目前主要应用于脂质组学等科研领域。此外,还有一些前沿技术,如电喷雾差分电迁移率分析法,能够检测不同粒径范围的脂蛋白颗粒浓度,但需要进行特定的样品预处理步骤,且专业技术要求较高,目前主要应用于科研领域;微流控芯片电泳技术则主要用于颗粒较小的脂蛋白亚型分离,然而其核心芯片制造技术尚未建立标准化流程,距离临床应用仍有较大差距。虽然“检不了”的问题随着技术的进步已部分得到解决,但考虑到脂蛋白亚组分检测在未来 ASCVD 风险评估中的广泛应用前景,如何像传统血脂四项般实现各级医疗单位都能便捷的“检的了”,是各项前沿技术后续亟待突破解决的问题。

2 检不准:检测技术的标准化与指标的可比性

当前新兴的脂蛋白亚组分检测技术主要基于脂蛋白与脂质分离原理的异质性,或针对其生物学特性、结构特征及粒径差异进行检测,其跨平台数据的可比性与检测一致性尚未实现有效的质量控制,导致“检不准”的情况。以 NMR 技术为例,由于不同仪器平台及方法学差异,导致基于该技术的血脂检测结果仍缺乏跨平台一致性^[12]。近期一项研究对比了目前广泛应用、分别由德国 Numares 公司和美国 LabCorp 公司提供的 NMRS 仪器在定量脂蛋白颗粒浓度方面的结果差异。该研究显示,两种 NMR 平台检测的 LDL-P 与 HDL-P 具有高度一致性 (Pearson 相关系数均 >0.90)^[13],但为进一步验证不同检测平台间血脂组分定量结果的一致性,仍需开展多中心大样本研究。VAP 检测体系基于脂蛋白物理特性差异,展现出良好的分析性能(精密度与重复性)。但临床样本预处理变量(包括抗凝剂类型、储存时长、溶血状态、受试者禁食状态等)均可影响 VAP 检测结果的可靠性。因此,在推进检测技术标准化的同时,仍需系统评估生物样本预处理变量对脂蛋白亚组分定量分析的影响,进而制定脂蛋白亚组分检测的标准化临床操作方案,保证临床结果的可重复性及可比性。解决其“检不准”的问题。

3 检而不读:临床解读标准体系构建

脂蛋白亚组分检测可以获得大量新型的血脂组分信息。目前,上述的前沿检测技术已经在少数

临床场景中开始进行检测应用的尝试,但是单一的数值在缺乏临床统一标准和风险识别界值时就会出现“检而不读”的问题。建立各参数在生理状态下的分布特征,以及性别、年龄和种族等生物变量对参数分布的生理性影响是临床判断的首要步骤。目前已广泛研究的两种脂蛋白亚组分:RLPC 和 Lp(a)存在较为认可的参考区间。RLPC 的参考区间为小于 0.8 mmol/L (计算法)或 120 mg/L (匀相法);Lp(a)的参考区间为小于 330 mg/L 以下(免疫比浊法)^[2]。已有初步研究对其他脂蛋白亚组分的人群分布情况进行探索,如 Farukhi 等^[14]通过 VAP 技术对 15 397 名健康人群分析发现,非空腹状态下极低密度脂蛋白胆固醇水平及颗粒浓度较空腹状态显著升高,但是 IDL 和小而密 LDL 亚型的检测结果则不受空腹或非空腹的影响。蔺亚晖等^[11]使用 NMR 对 691 例健康成人的血脂亚组分进行分析,建立了 5 个 VLDL 亚组分、6 个 LDL 亚组分、4 个 HDL 亚组分以及 TC 和 TG 浓度的中国表观健康成人参考区间,其中性别亚组分析显示大部分指标在男女之间具有差异。然而,现有研究普遍受限于样本量较小,对于我国而言,这一局限性尤为显著,主要体现在缺乏大规模、多地域、多民族人群的代表性,未能全面反映我国自然人群的遗传多样性和环境暴露特征。此外,还缺乏相关的人口社会学特征及临床指标,难以有效辅助进行临床特征分析和精准代谢特征的描述。因此,亟待相关研究填补空缺。然而,更为关键的环节在于明确临床脂蛋白亚组分与 ASCVD 事件发生之间的关联。例如,在临床和基因层面均已证实,Lp(a)不仅是普通人群和心血管疾病的危险因素,还与心血管疾病死亡风险的升高密切相关^[15],从而确立了 Lp(a)作为残余风险的重要地位。同样,也有研究初步探究了其他脂蛋白亚组分与 ASCVD 发生的关系。例如,我国学者采用 VAP 技术对颈动脉斑块患者和对照人群进行的病例对照研究发现,RLPC、LDL-P、小而密 LDL 亚型颗粒可作为颈动脉粥样硬化斑块的检测指标,其诊断效能显著优于传统的 TG 和 LDLC^[16];一项巴西的队列研究采用 VAP 技术对患者进行 LDLC 亚组分检测发现,小而密 LDLC 与冠状动脉钙化的发生呈正相关,大而轻 LDLC 与冠状动脉钙化的进展呈负相关^[17]。多项研究通过 NMR 技术对人群脂蛋白亚组分进行分析并进行长期随访,发现 HDL-P 及其中小型 HDL 亚型颗粒与心肌梗死、缺血性脑卒中和外周动脉疾病的发生呈负相关,同时与心功能不全患者的全因死亡率也呈负相关。此外,这些脂蛋白亚

组分可能还是影响人类长寿的重要因素之一^[18-22]。近期有研究显示,饮食(如摄入植物甾醇)、久坐、牙周炎等因素可能对人体脂蛋白亚组分存在不同的影响,进而改变了 ASCVD 的发生发展风险^[23-25]。目前,众多研究利用英国生物样本库中基于 NMR 检测的代谢生物标志物数据,进行疾病风险预测、因果分析、基因发现以及药物靶点的验证^[26-27]。但相关研究大多集中于寻找一级预防的脂蛋白风险标志物,缺乏基于住院患者,尤其是已经达到 LDL 降脂治疗目标仍反复发生心血管事件的 ASCVD 的二级预防人群队列中脂蛋白亚组分的作用研究。因此,十分有必要建立我国具有代表性的自然人群队列和基于二级预防 ASCVD 高残余风险人群队列进行脂蛋白亚组分检测和分析,进而完善 ASCVD 残余风险管理证据体系,解决“检而不读”的问题。

4 检而不用:新的临床降脂靶目标和干预策略选择

脂蛋白精细化亚组分检测的临床应用体现在两方面:优化心血管疾病风险预测模型,以及降脂药物靶点的研究与选择。脂蛋白亚组分具有提高临床风险预测模型的能力,例如,既往研究表明,LDL-P 相较于传统的 LDLC,在优化 ASCVD 风险预测模型方面展现出更高的效能^[28]。此外,近期有研究者通过结合蛋白质组学与机器学习算法构建的新型预测模型,在识别复发性 ASCVD 事件上,其表现显著优于传统临床模型^[29]。因此,通过推动脂蛋白亚组分检测的标准化,有望获取更多具有诊断价值的脂质标志物,进一步提升临床预测模型的预测价值。同时,脂蛋白亚组分检测对于评估现有降脂药物的效果以及推动后续新药的研发具有至关重要的意义。例如,针对 Lp(a),他汀类药物不仅无法降低其浓度,反而可能使其血液水平升高;而 PCSK9 抑制剂则能有效降低 Lp(a) 水平约 20%。基于 LC-MS/MS 技术的脂蛋白组学分析表明,患者在接受他汀类药物治疗后,Lp(a) 水平仍然偏高的原因,可能是由于肝脏对其生成量增加所致。还有研究采用 LC-MS/MS 技术检测了 PCSK9 抑制剂治疗前后患者载脂蛋白(a) [apolipoprotein (a), Apo(a)] 水平的变化,并结合 Apo(a) 的亚型分析。结果显示,Apo(a) 的分子量越大,经 PCSK9 抑制剂治疗后 Lp(a) 的降低幅度越显著。这表明 Apo(a) 的多态性特征是影响 PCSK9 抑制剂诱导 Lp(a) 降低疗效

的独立决定因素^[30]。HDLc 曾被视作潜在的心血管预后改善靶点,但相关的研究如输注 ApoA I 或应用胆固醇酯转运蛋白抑制剂的临床试验表明,尽管这些方法显著升高了 HDLC 水平并降低了 LDLc 水平,主要心血管事件的发生率却未出现明显变化^[31]。而血脂亚组分精细化检测的开展,可能有助于深入探究作用于 HDLC 靶点后脂蛋白精细图谱的变化情况,进一步明确相关药物的作用机制及其生理功能,并探索心血管事件干预失败背后的潜在原因。除此之外,脂蛋白亚组分的检测也有助于发现其他具有降脂效果的药物,例如,近期研究发现司美格鲁肽除了降低血糖、体重之外,对患者的血脂亚组分同样具有改善的效果,而西格列汀对患者的血脂并无明显的影响^[32]。本研究团队构建了极端脂蛋白亚组分表型队列,整合了临床表型组、脂蛋白组、蛋白质组、基因组、代谢组及影像组等多维度的生物信息数据,借助人工智能驱动的生物信息学分析框架,能够更加高效地筛选出特征性基因变异和蛋白修饰位点,发现致病或保护性血浆结合蛋白,为新药研发提供新的靶点。这一研究从多个层面有效解决了“检而不用”的问题。

5 2030 科技创新四大慢病“基于大型自然人群队列的脂蛋白图谱及干预新靶点研究”工作重点

针对脂蛋白亚组分检测与临床应用中存在的“不能检、检不准、检而不读、检而不用”这四大瓶颈问题,2030 科技创新四大慢病“基于大型自然人群队列的脂蛋白图谱及干预新靶点研究”应运而生:课题 1“基于 VAP 前沿创新技术的脂蛋白及其亚组分精准检测方法优化研究”将对目前的 VAP 技术进行全面优化,实现检测项目能力的提升,同时满足自动化和高效化,以达到降本增效并提高可重复性,形成标准化的操作规范,以期满足临床推广需求,解决“不能检”和“检不准”两大问题;课题 2“中国自然人群脂蛋白精细图谱制定与临床分型研究”将建立具有全国代表性的多地域多民族自然人群队列,对其脂蛋白亚组分进行检测,结合临床信息,绘制我国的脂蛋白精细图谱,实现对每种不同脂蛋白亚组分参考范围的界定,以满足临床解读的需求,并形成我国首个创新性的脂蛋白临床分型,解决“检而不读”的问题;课题 3“新型脂蛋白以及亚组分与心脑血管疾病的预警标志物的研究”和课题 4

“中国人脂蛋白异常遗传特征与干预靶点研究”将从风险预测和干预靶点两个层面对脂蛋白精细组分和临床分型的临床应用价值进行深入探索,进而解决“检而不用”的问题。

评估的重要组成部分,脂蛋白亚组分中蕴含着挖掘 ASCVD 残余风险的巨大潜力。进一步促进脂蛋白精细组分检测的临床应用与推广,在血脂管理和 ASCVD 防治之路不断前行,不断创新,这需要心血管内科、检验科等领域医生的协同努力,为早日实现健康中国 2030 的宏伟目标贡献一份力量,造福广大患者。

6 总结及展望

临床血脂检测是血脂异常防治和 ASCVD 风险

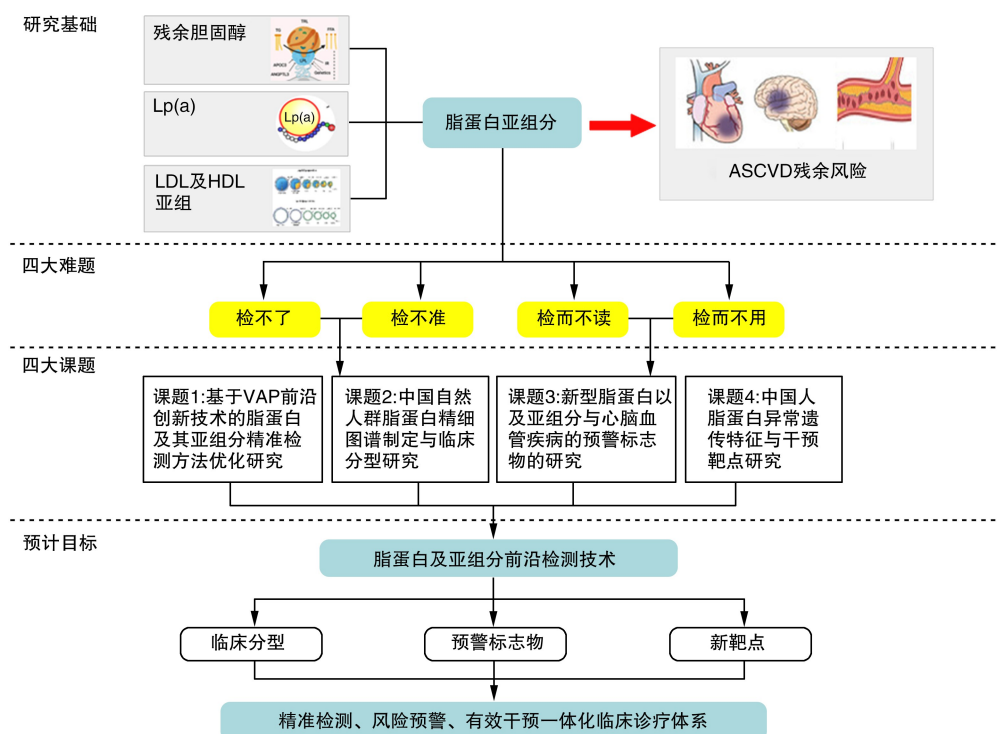


图 1. 脂蛋白精细化亚组分检测: 现况与前景

Figure 1. Refined lipoprotein subfraction detection: current status and prospects

[参考文献]

- [1] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2100-2132.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会检验医学分会, 中国医师协会检验医师分会, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会, 等. 中国临床血脂检测指南 [J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(10): 1017-1033.

Laboratory Medicine Society of Chinese Medical Association, Laboratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, Lipids and Lipoproteins Professional Committee of Chinese Society of

Biochemistry and Molecular Biology, et al. China guideline for clinical lipid profile testing [J]. Chin J Lab Med, 2022, 45(10): 1017-1033.

- [4] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [5] 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.
- [6] 李其华, 苗柳, 陈慧生, 等. 血清残粒脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平与中年人群发生冠心病的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 963-971.
LI Q H, MIAO L, CHEN H S, et al. Correlation between serum remnant lipoprotein cholesterol, triglyceride levels and coronary heart disease in middle-aged people [J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32

- (11): 963-971.
- [7] CHARY A, HEDAYATI M. Review of laboratory methods to determine HDL and LDL subclasses and their clinical importance[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(4): 147.
- [8] NORDESTGAARD B G, LANGLOIS M R, LANGSTED A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 294: 46-61.
- [9] JAWI M M, FROHLICH J, CHAN S Y. Lipoprotein(a) the insurgent: a new insight into the structure, function, metabolism, pathogenicity, and medications affecting lipoprotein(a) molecule[J]. *J Lipids*, 2020, 2020: 3491764.
- [10] 吴嘉, 汪俊军. 临床血脂检测新技术及其应用进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(7): 660-666.
WU J, WANG J J. Progress on the new techniques and application of clinical lipid measurements[J]. *Chin J Lab Med*, 2023, 46(7): 660-666.
- [11] 蒯亚晖, 杨琼, 苏保满, 等. 磁共振波谱技术测定中国人群血脂亚组分的初步探讨[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(5): 487-494.
LIN Y H, YANG Q, SU B M, et al. Preliminary analysis of blood lipid profile by nuclear magnetic resonance spectroscopy in adult Chinese population[J]. *Chin Circ J*, 2020, 35(5): 487-494.
- [12] WILSON P W F, JACOBSON T A, MARTIN S S, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group[J]. *J Clin Lipidol*, 2021, 15(5): 629-648.
- [13] RIEF M, RAGGAM R, RIEF P, et al. Comparison of two nuclear magnetic resonance spectroscopy methods for the measurement of lipoprotein particle concentrations[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1766.
- [14] FARUKHI Z M, DEMLER O V, CAULFIELD M P, et al. Comparison of nonfasting and fasting lipoprotein subfractions and size in 15 397 apparently healthy individuals: an analysis from the vitamin D and omega-3 trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(2): 241-251.
- [15] AMIRI M, RAEISI-DEHKORDI H, VERKAAR A J C F, et al. Circulating lipoprotein(a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38(5): 485-499.
- [16] 张晶梅, 彭红兵, 李国锋, 等. 基于 VAP 技术检测脂蛋白残粒和低密度脂蛋白颗粒浓度对颈动脉斑块的诊断价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(7): 704-710.
ZHANG J M, PENG H B, LI G F, et al. Clinical value of remnant lipoproteins and low density lipoprotein cholesterol particle concentration detected by vertical auto profile on the diagnosis of carotid plaque[J]. *Chin J Lab Med*, 2022, 45(7): 704-710.
- [17] FAROOQ S, GENEROSO G, BENSENOR I M, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol subfractions as predictors for coronary artery calcium incidence and progression: the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil)[J]. *Atherosclerosis*, 2025, 403: 119171.
- [18] DE LA CRUZ-ARES S, CORONADO-CARVAJAL M D P, RANGEL-ZÚÑIGA O A, et al. Lipoprotein particle profile in the presence of peripheral artery disease among patients with coronary heart disease: data from the CORDIOPREV study[J]. *J Clin Lipidol*, 2025, 19(2): 256-266.
- [19] TURECAMO S, DOWNIE C G, WOLSKA A, et al. Lipoprotein insulin resistance score and mortality risk stratification in heart failure[J]. *Am J Med*, 2024, 137(7): 640-648.
- [20] SINGH K, CHANDRA A, SPERRY T, et al. Associations between high-density lipoprotein particles and ischemic events by vascular domain, sex, and ethnicity: a pooled cohort analysis[J]. *Circulation*, 2020, 142(7): 657-669.
- [21] KRAUS V B, MA S, TOURANI R, et al. Causal analysis identifies small HDL particles and physical activity as key determinants of longevity of older adults[J]. *EBioMedicine*, 2022, 85: 104292.
- [22] JIN Q, LAU E S H, LUK A O, et al. High-density lipoprotein subclasses and cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: analysis from the Hong Kong Diabetes Biobank[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 293.
- [23] BASDORF P, KOCHER T, BAUMEISTER S E, et al. Periodontitis adversely affects lipoprotein subfractions—results from the cohort study SHIP-TREND: periodontitis adversely affects lipoprotein subfractions[J]. *Diabetes Metab*, 2024, 50(6): 101584.
- [24] MACHADO V A, SANTISTEBAN A R N, MARTINS C M, et al. Effects of phytosterol supplementation on lipoprotein subfractions and LDL particle quality[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 11108.
- [25] NASIR H, DUTHEIL F, RAMOS I, et al. Effects of portable pedal machines at work on lipoprotein subfraction profile in sedentary workers—the REMOVE study[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 105.
- [26] LU Q, CHEN J, LI R, et al. Healthy lifestyle, plasma metabolites, and risk of cardiovascular disease among individuals with diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 367: 48-55.
- [27] JULKUNEN H, CICHÓN-SKA A, TIAINEN M, et al. Atlas of plasma NMR biomarkers for health and disease in 118 461 individuals from the UK Biobank[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 604.
- [28] QIAO Y N, ZOU Y L, GUO S D. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 931931.
- [29] NURMOHAMED N S, BELO PEREIRA J P, HOOGEVEEN R M, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(16): 1569-1577.
- [30] BLANCHARD V, CHEMELLO K, HOLLSTEIN T, et al. The size of apolipoprotein(a) is an independent determinant of the reduction in lipoprotein(a) induced by PCSK9 inhibitors[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2103-2111.
- [31] BEGUE F, APALAMA M L, LAMBERT G, et al. HDL as a treatment target: should we abandon this idea? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(12): 1093-1099.
- [32] TÓTH L I, HARSÁNYI A, CSIHA S, et al. Semaglutide improves lipid subfraction profiles in type 2 diabetes: insights from a one-year follow-up study[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 5951.