

论著·临床研究

残余胆固醇水平与急性脑梗死相关性探讨*

张青青, 石秋艳[△], 王翠兰, 孙原, 李冬梅, 张春阳, 李弘, 许位
(华北理工大学附属医院神经内科, 河北唐山 063000)

[摘要] 目的 探讨残余胆固醇(RC)与急性脑梗死的关系。方法 选取 2022 年 10 月至 2023 年 10 月在华北理工大学附属医院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者 208 例为病例组, 同期健康体检者 208 例为对照组, 所有研究对象通过 Friedewald 方程计算 RC 值, 通过二元 logistics 回归分析 RC 对急性脑梗死的影响, 绘制 ROC 曲线评估 RC 预测急性脑梗死发病风险的效能。同时分析了不同 RC 水平及 RC 与 LDL-C 的不一致性与急性脑梗死的关系。结果 与对照组的临床资料比较发现, 在控制其他因素后, RC 是急性脑梗死的独立危险因素($OR=5.839, 95\%CI 2.225\sim 15.325$)。ROC 曲线分析结果显示, RC 预测急性脑梗死发病风险的曲线下面积为 0.692, 特异度为 74%, 灵敏度为 58.7%。RC 与 LDL-C 的不一致性分析显示, 与 RC 与 LDL-C 一致组相比, 不一致高 RC 水平组的急性脑梗死发病风险升高 2.140 倍, 而不一致低 RC 水平组具有一定的保护作用; 与 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC ≤ 0.62 mmol/L 组比较, 当 LDL-C > 3.4 mmol/L 且 RC ≤ 0.62 mmol/L 时急性脑梗死发病风险增加并不显著, 而 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC > 0.62 mmol/L 时急性脑梗死发病风险升高 3.210 倍。分析不同 RC 水平与急性脑梗死的关系发现, RC Q4(≥ 0.92 mmol/L)发生急性脑梗死的风险是 RC Q1(≤ 0.51 mmol/L)的 4.334 倍。结论 RC 是急性脑梗死的独立危险因素, 其作用独立于 LDL-C 的作用, RC 水平越高, 急性脑梗死发病风险越大。

[关键词] 急性脑梗死; 残余胆固醇; 残余胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇不一致性; 动脉粥样硬化; 残余风险

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.014

中图法分类号:R743

文章编号:1009-5519(2024)14-2397-05

文献标识码:A

Relationship between remnant cholesterol and acute ischemic stroke*

ZHANG Qingqing, SHI Qiuyan[△], WANG Cuilan, SUN Yuan,
LI Dongmei, ZHANG Chunyang, LI Hong, XU Wei

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between remnant cholesterol(RC) and acute ischemic stroke. **Methods** A total of 208 patients with acute ischemic stroke admitted to the Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from October 2022 to October 2023 were included as the case group. Concurrently, a total of 208 healthy individuals undergoing routine health check-ups served as the control group. RC values were calculated using the Friedewald equation for all study subjects. The impact of RC on acute ischemic stroke was analyzed using binary logistic regression, and the predictive efficacy of RC for the risk of acute ischemic stroke was evaluated by constructing ROC curves. The study also analyzed the relationship between different RC levels, inconsistencies between RC and LDL-C, and acute ischemic stroke. **Results** Comparative analysis of clinical data between the case and the control group revealed that, after controlling for other factors, RC($OR=5.839, 95\%CI 2.225-15.325$) was an independent risk factor for acute ischemic stroke. ROC curve analysis showed that the area under the curve for RC predicting the risk of acute ischemic stroke was 0.692, with a specificity of 74% and sensitivity of 58.7%. Analysis of inconsistencies between RC and LDL-C indicated that compared to the consistent RC and LDL-C group, the inconsistent high RC level group had a 2.140-fold higher risk of acute ischemic stroke, while the inconsistent low RC level group exhibited a protective effect. Compared to the group with LDL-C ≤ 3.4 mmol/L and RC ≤ 0.62 mmol/L, the risk of acute ischemic stroke did not significantly increase when LDL-C was > 3.4 mmol/L and RC ≤ 0.62 mmol/L, whereas it increased by 3.210 times when LDL-C ≤ 3.4 mmol/L and

* 基金项目:河北省 2018 年政府资助专科能力建设和专科带头人项目(冀财社[2018]29)。

作者简介:张青青(1998—), 硕士研究生, 医师, 主要从事神经内科临床工作。 [△] 通信作者, E-mail: qiyuanshi@163.com。

RC > 0.62 mmol/L. Analysis of the relationship between different RC levels and acute ischemic stroke risk found that the risk of acute ischemic stroke in RC Q4 (≥ 0.92 mmol/L) was 4.334 times that of RC Q1 (≤ 0.51 mmol/L). **Conclusion** Remnant cholesterol is an independent risk factor for acute ischemic stroke, acting independently of LDL-C. Higher levels of remnant cholesterol are associated with an increased risk of acute ischemic stroke.

[Key words] Acute ischemic stroke; Remnant cholesterol; Inconsistency between remnant cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol; Atherosclerosis; Remnant risk

急性缺血性脑卒中(AIS)严重危害人类的身体健康及生活质量,是我国成人致死、致残的首位病因^[1]。目前,研究已明确了低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与冠状动脉粥样硬化性心脑血管疾病的关系,当前的指南普遍将降低 LDL-C 水平作为首要治疗靶点^[2]。然而,即使应用药物积极降低 LDL-C 水平至理想状态,冠状动脉粥样硬化性心脑血管疾病的残余风险仍然存在,因此确定残余冠状动脉粥样硬化性心脑血管疾病风险的危险因素对急性脑梗死的防治至关重要。近年来,越来越多的证据支持残余胆固醇(RC)含量可能与这种残留风险有关^[3]。

本研究回顾性分析 2022 年 10 月至 2023 年 10 月华北理工大学附属医院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者及健康体检人群的 RC 水平,分析 RC 预测急性脑梗死发病风险的效能。本研究还使用 RC 与 LDL-C 的百分位数差异(>10 个百分位数)和临床指标的差异,对 RC 与 LDL-C 不一致/一致组的 AIS 发病风险进行了不一致分析。本研究探讨了除 LDL-C 之外的降脂治疗新的监测指标,为临床上早期控制急性脑梗死危险因素提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 10 月至 2023 年 10 月华北理工大学附属医院神经内科住院治疗的急性脑梗死患者为研究对象,所有研究对象入院后经头颅计算机断层摄像术(CT)或核磁(包括 T1WI、T2WI、Flair 序列和弥散加权成像)证实存在脑卒中新发责任病灶,诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准。纳入标准:(1)首次发病,且既往无缺血性脑卒中病史;(2)在发病后 24 h 内入院;(3)发病前 1 年内未服用降脂药物;(4)心、肝、肾、肺功能无明显异常;(5)年龄 ≥ 18 岁;(6)所有患者均按照指南行规范化常规治疗。排除标准:(1)出血性脑卒中或并发脑出血者;(2)心源性等其他原因或原因不明的脑栓塞者;(3)合并有代谢相关疾病、严重感染、自身免疫系统、精神疾病、肿瘤及其他恶性病变者;(4)病例资料不完整者。从体检中心选取性别、年龄相匹配的同期健康体检人群为对照组。纳入标准:(1)体检结果未见异常;(2)近 1 年未予以降脂治疗或服用任何可能影响血脂药物者;(3)年龄 18~80 岁。排除标准:(1)既往有短暂性脑缺血发作、脑梗死、脑出血等脑血管病史者;(2)有严重的心、肾等器官功能不全或多脏器功能衰竭者;(3)临床资料不完善者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 患者基本信息包括姓名、性别、年龄、住院号、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病)、个人史(吸烟饮酒史)、入院随机血糖、入院收缩压、入院舒张压、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,实验室指标包括尿酸、同型半胱氨酸水平,以及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)血脂指标。

1.2.2 RC 的计算 研究中所有病例组的血液样本在入院第 2 天清晨空腹采集,对照组的血液样本在体检中心空腹采集,均送检华北理工大学附属医院检验科,采用贝克曼全身自动生化分析仪及配套设备检测。通过 Friedewald 方程计算出 RC 值: $RC = TC - LDL-C - HDL-C$ ^[4]。

1.2.3 RC 与 LDL-C 一致性的定义 参考 WU 等^[5]研究中采用的百分位数差及临界值大小的 2 种方法来定义:(1)以 RC 与 LDL-C 的百分位数之差分为 RC 与 LDL-C 一致组(RC 的百分位数 - LDL-C 的百分位数 = $\pm 10\%$)、不一致的低 RC 水平组(RC 的百分位数 - LDL-C 的百分位数 $< -10\%$)、不一致的高 RC 水平组(RC 的百分位数 - LDL-C 的百分位数 $> 10\%$);(2)根据 RC 与 LDL-C 的临界值分为 4 组: LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC ≤ 0.62 mmol/L、LDL-C > 3.4 mmol/L 且 RC ≤ 0.62 mmol/L、LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC > 0.62 mmol/L 和 LDL-C > 3.4 mmol/L 且 RC > 0.62 mmol/L。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,计量资料服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;不服从正态分布则以 *M* (P_{25}, P_{75}) 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用二元 logistic 回归分析,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析其截断值、灵敏度和特异度。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RC 与急性脑梗死发病风险的关系 根据病例对照研究样本量计算公式 $n = 2 \left(\frac{p_1 + p_0}{2} \right) \times (1 - \frac{p_1 + p_0}{2}) \times \frac{(\mu_a + \mu_b)^2}{(p_1 - p_0)^2}$,估算样本量为病例组 208 例,

对照组 208 例。2 组性别、年龄、高血压、冠心病、吸烟、饮酒史及尿酸、TG 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。病例组糖尿病、舒张压、收缩压、血糖、同型半胱氨酸、TC、LDL-C、ApoB、RC 值均明显高于对照组,病例组 HDL-C、ApoA I 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。将单因素分析 $P<0.01$ 的变量纳入 logistic 回归分析,回归分析前进行多重共线性诊断,剔除存在多重共线性的变量后,将舒张压、收缩压、血糖、同型半胱氨酸、RC、HDL-C、LDL-C、ApoA1 纳入进行二元 logistic 逐步回归分析。结果显示,在控制了其他因素的影响后,RC 与 AIS 风险相关。见表 2。

2.2 RC 与 LDL-C 的不一致性分析 对 RC 与 LDL-C 进行不一致性分析发现,相对于 RC 与 LDL-C 一致组,不一致高 RC 水平组的急性脑梗死发病风险升高 2.140 倍,而不一致低 RC 水平组具有一定的保护作用;与 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC ≤ 0.62 mmol/L 组

相比,当 LDL-C >3.4 mmol/L 且 RC ≤ 0.62 mmol/L 时急性脑梗死发病风险增加并不显著,而 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC >0.62 mmol/L 时急性脑梗死发病风险升高 3.210 倍。见表 3。

2.3 不同程度的 RC 水平比较 将 RC 水平以四分位数分为 4 个等级,即 RC Q1(≤ 0.51 mmol/L),RC Q2(0.51~0.67 mmol/L),RC Q3(0.67~0.92 mmol/L),RC Q4(≥ 0.92 mmol/L),将其与表 1 中单因素分析差异有统计学意义的因素一起纳入进行二元 logistics 回归分析,RC Q4(≥ 0.92 mmol/L)发生急性脑梗死的风险是 RC Q1(≤ 0.51 mmol/L)的 4.334 倍。见表 4。

2.4 RC 预测急性脑梗死风险的效能 通过绘制 ROC 曲线发现,RC 预测急性脑梗死发病风险的最佳截断值为 0.725 mmol/L,曲线下面积(AUC)为 0.692 (95%CI 0.641~0.742, $P<0.05$),特异度为 74%,灵敏度为 58.7%。见图 1。

表 1 2 组临床资料比较

项目	病例组($n=208$)	对照组($n=208$)	$t/Z/\chi^2$	P
性别[$n(\%)$]			0.757	0.384
女	55(26.4)	63(30.3)		
男	153(73.6)	145(69.7)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.23 \pm 12.03	61.16 \pm 12.89	-1.691	0.092
高血压病史[$n(\%)$]	118(56.7)	106(51.0)	1.393	0.238
糖尿病病史[$n(\%)$]	53(25.5)	33(15.9)	5.863	0.015
冠心病病史[$n(\%)$]	24(11.5)	23(11.1)	0.024	0.877
吸烟史[$n(\%)$]	99(47.6)	82(39.4)	2.826	0.093
饮酒史[$n(\%)$]	68(32.7)	63(30.3)	0.279	0.598
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	155.75 \pm 22.43	136.49 \pm 16.08	-10.062	<0.001
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	91.45 \pm 15.09	85.15 \pm 10.16	-4.913	<0.001
血糖[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	6.88(5.76,9.10)	5.25(4.81,5.76)	-10.382	<0.001
尿酸[$M(P_{25},P_{75})$, μ mol/L]	303.00(248.00,373.00)	291.00(234.25,351.00)	-1.433	0.152
同型半胱氨酸[$M(P_{25},P_{75})$, μ mol/L]	14.7(11.3,20.1)	11.20(9.00,12.90)	-8.501	<0.001
TG[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	1.57(0.97,2.34)	1.43(0.99,2.00)	-1.743	0.081
TC[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	5.40(4.67,6.09)	5.03(4.44,5.52)	-4.379	<0.001
HDL-C[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	1.02(0.82,1.27)	1.22(1.06,1.47)	-6.751	<0.001
LDL-C[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	3.51(2.94,4.07)	3.13(2.63,3.52)	-5.144	<0.001
ApoA1[$M(P_{25},P_{75})$,g/L]	1.30(1.05,1.52)	1.45(1.28,1.67)	-5.444	<0.001
ApoB[$M(P_{25},P_{75})$,g/L]	1.17(0.99,1.40)	1.13(0.98,1.25)	-2.487	0.013
RC[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	0.78(0.60,1.04)	0.62(0.47,0.78)	-6.767	<0.001

表 2 多因素 logistics 回归分析

项目	β	标准误	Wald	自由度	P	OR	95%CI
收缩压	0.062	0.011	32.838	1	<0.001	1.064	1.041~1.086
血糖	0.492	0.085	33.224	1	<0.001	1.635	1.383~1.933
同型半胱氨酸	0.170	0.035	23.568	1	<0.001	1.185	1.106~1.269
HDL-C	-2.399	0.529	20.581	1	<0.001	0.091	0.032~0.256
LDLC	0.444	0.204	4.730	1	0.030	1.559	1.045~2.325
RC	1.765	0.492	12.845	1	<0.001	5.839	2.225~15.325

表 3 RC 与 LDL-C 不一致性与急性脑梗死发病风险的关系

组别	β	Wald	自由度	P	OR	95%CI
百分位数分组						
RC 与 LDL-C 一致组	—	25.056	2	<0.001	—	—
不一致低 RC 水平组	-1.029	7.036	1	0.008	0.358	0.167~0.754
不一致高 RC 水平组	0.761	4.153	1	0.042	2.140	1.030~4.449
临界值分组						
LDL-C \leq 3.4 mmol/L 且 RC \leq 0.62 mmol/L	—	18.721	3	<0.001	—	—
LDL-C>3.4 mmol/L 且 RC \leq 0.62 mmol/L	0.776	2.551	1	0.110	2.174	0.838~5.635
LDL-C \leq 3.4 mmol/L 且 RC>0.62 mmol/L	1.166	8.271	1	0.004	3.210	1.450~7.106
LDL-C>3.4 mmol/L 且 RC>0.62 mmol/L	1.788	18.064	1	<0.001	5.978	2.621~13.637

注：—表示无此项。

表 4 不同程度残余胆固醇水平预测急性脑梗死发病风险的比较

项目	β	Wald	自由度	P	OR	95%CI	
						上限	下限
RC Q1(<0.51 mmol/L)	—	17.481	3	0.001	—	—	—
RC Q2(0.51~<0.67 mmol/L)	-0.155	0.127	1	0.721	0.857	0.366	2.004
RC Q3(0.67~<0.92 mmol/L)	0.270	0.440	1	0.507	1.311	0.589	2.915
RC Q4(\geq 0.92 mmol/L)	1.467	11.846	1	0.001	4.334	1.880	9.991

注：—表示无此项。

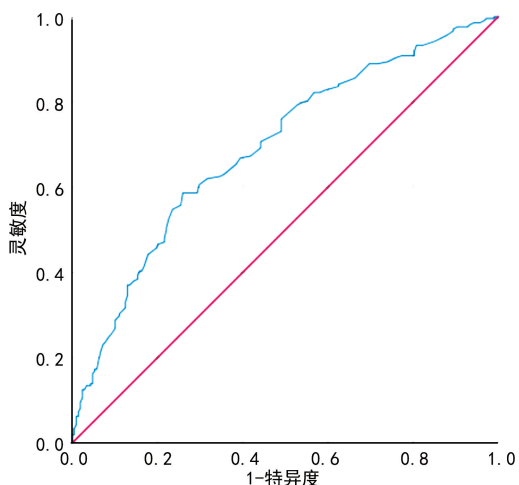


图 1 RC 预测急性脑梗死发病风险的效能

3 讨论

AIS 发病机制复杂,对其防治带来了一定的不确定性,大量研究表明,动脉粥样硬化(AS)是 AIS 的主要病理生理机制。AS 是一种发生在血管壁的炎性病理改变,与冠心病、脑卒中等急性心脑血管事件密切相关^[6]。既往研究证实了 RC 是 ASCVD 的独立危险因素^[7],但关于 RC 与急性脑梗死关系的研究较少,本研究比较了病例组与对照组的临床资料发现,RC 是急性脑梗死的独立危险因素(OR = 5.839, 95%CI 2.225~15.325)。

RC 又称为富含甘油三酯脂蛋白胆固醇(TGRLs-C),血清中胆固醇和 TG 以不同大小和组成的脂蛋白运输,外源性 TG 携带在含有 ApoB-48 的乳糜微粒(CM)中,而肝脏合成的 TG 则以极低密度脂蛋白(VLDL)颗粒的形式释放,CM 与 VLDL 在肝脏被脂蛋白脂肪酶水解脱去 TG,形成脂蛋白残粒,其携带的胆固醇含量即为 RC,因此 RC 包括 VLDL、CM 和中

间密度脂蛋白(IDL)的胆固醇含量^[8]。RC 可促进 AS 斑块的形成,富含 TG 的脂蛋白残粒可以很容易地穿透动脉壁沉积于内皮下,被动脉壁的巨噬细胞摄取,从而导致泡沫细胞形成和 AS 斑块的形成,而且 RC 可以不经氧化修饰直接被动脉壁巨噬细胞摄取,且体积较大,携带更多的胆固醇,因此在 AS 中发挥更大的作用^[9-10]。RC 可以诱导血管内皮功能障碍,RC 通过增加活性氧的产生、增加 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌诱导内皮细胞凋亡、增加氧化应激等方式促进内皮功能障碍^[11]。RC 可以上调促炎细胞因子的表达,RC 颗粒及其水解产物可以诱导 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 和促 AS 黏附分子的产生,从而促进单核细胞进入动脉壁^[12-13]。上述机制均可直接或间接导致颈动脉斑块形成及急性脑梗死的发生。本研究证实了 RC 与急性脑梗死发生密切相关,RC 水平每增加 1 mmol/L,急性脑梗死的发病风险增加 5.839 倍。比较不同程度 RC 水平对急性脑梗死的影响发现,RC \geq 0.92 mmol/L 发生急性脑梗死的风险是 RC \leq 0.51 mmol/L 的 4.334 倍,这提示降低 RC 水平能降低急性脑梗死的发病风险。

本研究还以 RC 与 LDL-C 的百分位数之差及 RC 与 LDL-C 的临界值差异 2 种方式分析了 RC 与 LDL-C 的不一致性,不一致性是流行病学分析中一种相对新颖和独特的方法,可以清楚地评估 RC 水平相对于 LDL-C 的风险预测能力^[14]。结果显示,在控制混杂因素后,高水平的 RC 水平与急性脑梗死的发病密切相关,与 RC 与 LDL-C 一致组相比,不一致高 RC 水平组的急性脑梗死发病风险显著升高,而不一致低 RC 水平组具有一定的保护作用;而与 LDL-C \leq 3.4 mmol/L 且 RC \leq 0.62 mmol/L 组相比,当 LDL-C>3.4 mmol/L 且 RC \leq 0.62 mmol/L 时急性脑梗死发病风险增加并

不显著,而 LDL-C ≤ 3.4 mmol/L 且 RC > 0.62 mmol/L 时急性脑梗死发病风险升高 3.210 倍,这与 QUISPE 等^[15]一项 17 532 例参与的前瞻性研究结论一致,这证实了即使 LDL-C 处于最佳水平时,RC 与急性脑梗死残余风险有关^[16]。

综上所述,本研究证实了 RC 是急性脑梗死的独立危险因素,其作用独立于 LDL-C 的作用,RC 水平越高,急性脑梗死发病风险越大。本研究结果为寻找替代 LDL-C 更好的降脂治疗的监测指标提供了理论依据,有助于临床上更早地识别急性脑梗死高危人群。但是本研究为单中心、小样本研究,关于 RC 能否替代 LDL-C 成为新的治疗靶点还需要更多大样本、多中心、前瞻性的临床研究加以证实。

参考文献

[1] 梁菊萍,杨旸,董继存. 急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J]. 中国老年学杂志,2021,41(12):2484-2487.

[2] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.

[3] HOOGEVEEN R C, BALLANTYNE C M. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein (a), and inflammation [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 143-153.

[4] LANGLOIS M R, NORDESTGAARD B G, LANGSTED A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(4): 496-517.

[5] WU Z Y, WANG J Q, ZHANG H P, et al. Longitudinal association of remnant cholesterol with joint arteriosclerosis and atherosclerosis progression beyond LDL cholesterol [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 42.

[6] POLLER W C, NAHRENDORF M, SWIRSKI F K. Hematopoiesis and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(8): 1061-1085.

[7] 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.

- [8] STÜRZEBECKER P E, KATZMANN J L, LAUFS U. What is 'remnant cholesterol' [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1446-1448.
- [9] 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.
- [10] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 537-557.
- [11] TOTH P P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 171-183.
- [12] DOI H, KUGIYAMA K, OKA H, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombotic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism [J]. *Circulation*, 2000, 102(6): 670-676.
- [13] BERNELOT MOENS S J, VERWEIJ S L, SCHNITZLER J G, et al. Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and a multilevel cellular immune response in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 969-975.
- [14] QUISPE R, ELSHAZLY M B, ZHAO D, et al. Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio discordance with LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: the ARIC study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(15): 1597-1605.
- [15] 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.
- [16] KHETARPAL S A, RADER D J. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): e3-e9.

(收稿日期:2023-10-21 修回日期:2024-05-08)