

· 临床研究 ·

残余胆固醇与老年急性冠脉综合征患者病变严重程度及预后的相关性

高运霞¹, 高超², 高艳玲³, 李珍珍⁴, 单东凯⁴, 张艳春^{1*}

(¹ 中国人民解放军总医院第七医学中心输血医学科, 北京 100010; ² 山东省滨州市人民医院检验科, 山东 滨州 256600; ³ 山东省滨州市疾病预防控制中心慢性病防治科, 山东 滨州 256600; ⁴ 中国人民解放军总医院第一医学中心心血管内科, 北京 100853)

【摘要】目的 探索残余胆固醇(RC)是否可成为老年冠脉综合征(ACS)患者的危险分层及预后评估指标。**方法** 本研究为回顾性队列研究。连续入组2020年3月至2021年3月于中国人民解放军总医院心血管内科住院的老年ACS患者,通过电子病历系统收集患者的基线临床资料、实验室检查等资料并计算RC水平,通过冠状动脉造影进行基线及残余Syntax评分分析。对所有患者进行随访,随访终点为发生主要不良心血管事件(MACEs)。采用多因素logistic回归模型分析发生MACEs的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估不同危险因素对ACS患者预后的预测价值,并采用Spearman相关性检验评估RC与冠状动脉病变严重程度的相关性。采用R软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验、Kruskal-Wallis H 检验及 χ^2 检验。**结果** 本研究最终入选老年ACS患者740例,其中1年随访期内发生MACEs患者84例(11.35%)。多因素logistic回归分析结果显示,通过校正,低密度脂蛋白胆固醇($OR=0.998, 95\%CI\ 0.997\sim1.000; P=0.015$)与RC($OR=0.135, 95\%CI\ 0.069\sim0.265; P<0.001$)为老年ACS患者发生MACEs的独立危险因素。ROC曲线分析结果显示低密度脂蛋白胆固醇及RC对预后评估有良好的预测价值,AUC分别为0.754($95\%CI\ 0.719\sim0.786$)、0.774($95\%CI\ 0.740\sim0.805$),二者联合评估预后的效能优于二者单独预测0.868($95\%CI\ 0.840\sim0.893; P<0.001$)。RC与残余Syntax评分的相关系数 R^2 为0.46,二者呈正相关($P<0.05$)。**结论** RC与老年ACS患者的冠状动脉病变狭窄程度正相关,并对患者MACEs的预后评估具有较好的应用价值。

【关键词】 老年人;残余胆固醇;急性冠脉综合征;血脂异常

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.142

Correlation of residual cholesterol with lesion severity and prognosis in elderly patients with acute coronary syndrome

Gao Yunxia¹, Gao Chao², Gao Yanling³, Li Zhenzhen⁴, Shan Dongkai⁴, Zhang Yanchun^{1*}

(¹Department of Blood Transfusion Medicine, Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100010, China; ²Clinical Laboratory, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China; ³Chronic Disease Prevention and Treatment Department, Disease Control and Prevention Center of Binzhou City, Binzhou 256600, Shandong Province, China; ⁴Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To explore whether residual cholesterol (RC) can serve as an evaluation indicator for risk stratification and prognosis in the elderly patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** This was a retrospective cohort observation study. The cohort included consecutive elderly ACS patients admitted to Chinese PLA General Hospital from March 2020 to March 2021. The baseline clinical data, laboratory examination data, and other data were collected through the electronic medical record system, and RC was calculated. The baseline Syntax score (bSS) and residual Syntax score (rSS) were analyzed through coronary angiography. All patients were followed up, with the endpoint being the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACEs). A multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors of the occurrence of MACEs, the receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the predictive value of different risk factors in the prognosis of ACS patients, and the Spearman correlation test to evaluate the association between RC and the severity of coronary artery. SPSS statistics R was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using t test, Kruskal-Wallis H test or χ^2 test depending on data type. **Results** Totally 740 elderly ACS patients were enrlded, of whom 84 (11.35%) had MACEs during the one-year follow-up. Multivariate logistic regression showed that after adjustment, low-density lipoprotein cholesterol ($OR=0.998, 95\%CI\ 0.997\sim1.000; P=0.015$) and RC ($OR=0.135, 95\%CI$

收稿日期: 2023-04-21; 接受日期: 2023-07-06

基金项目: 军事科研重点实验室培育项目(2022SYSZZKY26)

通信作者: 张艳春, E-mail: zhangyanchun17@163.com

0.069–0.265; $P<0.001$) were independent risk factors for MACEs in the elderly ACS patients. The ROC curve analysis showed that LDL-C (AUC=0.754, 95%CI 0.719–0.786) and RC (AUC=0.774, 95%CI 0.740–0.805) had good predictive value for patients' prognosis, and that the combination of them (AUC=0.868, 95%CI 0.840–0.893) was more efficacious than each one alone ($P<0.001$). The correlation coefficient R^2 between RC and rSS was 0.46, indicating a positive correlation ($P<0.05$). **Conclusion** RC is positively correlated with the degree of coronary artery stenosis and is valuable in predicting MACEs in the elderly ACS patients.

【Key words】 aged; residual cholesterol; acute coronary syndrome; dyslipidemia

This work was supported by Cultivation Research Project of the Key Military Laboratories (2022SYSZZKY26).

Corresponding author: Zhang Yanchun, E-mail: zhangyanchun17@163.com

根据2022年发布的《中国心血管健康与疾病报告2021概要》^[1],推算我国心血管疾病现患人数3.3亿。其中,冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是最为重要的一类心血管疾病。此外,《中国卫生健康统计年鉴2020》显示^[2],自2012年以来冠心病的死亡率呈持续上升趋势。人口老龄化的加剧及代谢相关疾病的发病率增加均为冠心病防控压力增加的重要因素,而急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)又是冠心病中最为严重并亟需解决的一种类型。血脂异常是ACS发生及发展过程中重要的独立危险因素。多年来,血脂异常防治中降脂靶点的目标值均为低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。但尽管LDL-C已达到降脂靶点的目标值,主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)的风险仍然存在,被称为残余风险^[3,4]。近年来,残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)的概念被提出,多项纵向研究证实了RC预测MACEs的作用与LDL-C无关。此外,有研究从孟德尔随机化的角度证实了RC与冠心病之间的因果关系^[5]。因此,RC区别于传统的ACS危险因素,是一种新型的生物标志物。老年人,特别是对于高龄老人(≥ 80 岁),有研究证实LDL-C并非越低越好^[6],但针对该部分人群,LDL-C的最佳干预切点尚需要进一步研究。RC作为一种新型的脂质代谢的生物标志物,虽然有研究表明RC与ACS的预后相关,但目前针对老年人的研究较少。因此,本研究旨在通过对RC与老年ACS患者冠状动脉血管病变严重程度及预后进行关联性研究,探索RC是否可成为老年ACS患者的危险分层及预后评估指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入组2020年3月至2021年3月于中国人民解放军总医院第一医学中心心血管内科住院的老年ACS患者759例。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合ACS诊治指南的相关诊断标准^[7];(3)均行冠状动脉造影检查;(4)临床基线资料及血脂谱检验数据完整。排除

标准:(1)年龄 <60 岁;(2)未行血脂谱检查;(3)顽固性心力衰竭、恶性心律失常、心肌病等心血管疾病;(4)合并严重的感染、高热、较大的创伤、严重的肝肾功能不全、恶性肿瘤晚期、免疫功能缺陷或异常的患者;(5)不同意进行评估及随访。所有入组患者均签署知情同意书,本队列研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 (1)一般资料:年龄、性别、身高、体质量、血压、合并症及合并用药等信息;(2)血脂谱资料:收集患者入院后24 h内空腹状态下的总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C,并计算RC($RC = TC - HDL-C - LDL-C$);(3)入院后24 h内其他实验室指标:血常规检测指标包括白细胞数量、红细胞数量、血红蛋白,生化检测指标包括肝肾功能指标、空腹血糖等指标。

1.2.2 冠状动脉病变严重程度判断 由至少2名心血管内科专业介入医师共同对入组患者的冠状动脉造影检查结果进行判读,通过基线Syntax评分(basic Syntax score, bSS)系统对病变严重程度进行评估;并对经皮冠状动脉介入治疗术后患者未干预及干预不成功的有意义病变进行评分,定义为残余Syntax评分(residual Syntax score, rSS)。本研究采用前期针对rSS研究的分组方式进一步分析^[8],即 $rSS<8$ 分组及 $rSS\geq 8$ 分组。

1.2.3 患者随访 出院后通过电话随访、门诊回访、查阅电子病历等形式对所有入组患者进行1年预后随访。终点事件定义:新发心肌梗死、新发脑卒中或需要住院的新发心力衰竭或不稳定型心绞痛、冠状动脉血运重建、心源性死亡等情况。失访定义为出院后无法与患者或其家属取得联系,或患者(患者家属)拒不配合。

1.3 统计学处理

采用R统计软件进行数据分析,采用Hiplot及MedCalc 19.5.6软件对统计图进行分析。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料,用中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,采用Kruskal-Wallis H 检

验。计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。采用Spearman相关性检验对RC同其他血脂指标及rSS进行相关性分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评价RC对ACS患者预后评估价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者一般资料比较

本研究连续入组老年ACS患者759例,对所有入组患者随访1年,研究终点时共有19例(2.50%)患者失访,最终740例有效数据纳入统计,其中ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)147例(19.86%),非ST段抬高

型心肌梗死(non ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)77例(10.41%),不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)516例(69.73%)。根据1年随访期内是否发生MACEs,将患者分为MACEs组($n=84$)与非MACEs组($n=656$)。

结果显示,MACEs组的肌酸酐、葡萄糖、TC、LDL-C、RC的水平均高于非MACEs组(均 $P<0.05$);在影像学方面,MACEs组bSS及rSS均高于对照组;在诊断方面,MACEs组的STEMI与NSTEMI患者比例更高,而对照组UAP比例更高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。2组患者在性别、年龄分布、合并症及药物治疗等方面的差异均无统计学意义(表1)。

表 1 2组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	MACEs group($n=84$)	Non-MACEs group($n=656$)	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	70.18 $\pm$ 8.51	71.63 $\pm$ 7.16	0.335
Male[$n(\%)$]	59(70.24)	446(67.99)	0.711
Physical examination($\bar{x}\pm s$)			
SBP(mmHg)	127.22 $\pm$ 19.63	124.15 $\pm$ 16.03	0.419
DBP(mmHg)	77.13 $\pm$ 11.02	76.92 $\pm$ 11.86	0.670
BMI(kg/m ²)	25.50 $\pm$ 3.82	25.64 $\pm$ 3.18	0.308
Medical history[$n(\%)$]			
Hypertension	52(61.90)	413(62.95)	0.905
Diabetes mellitus	25(29.76)	172(26.22)	0.513
Arrhythmia	14(16.67)	96(14.63)	0.625
Diagnosis[$n(\%)$]			<0.001
STEMI	46(54.76)	101(15.40)	
NSTEMI	23(27.38)	54(8.23)	
UAP	15(17.86)	501(76.37)	
Smoking[$n(\%)$]	35(41.67)	249(37.96)	0.552
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	21.07 $\pm$ 14.72	18.76 $\pm$ 12.45	0.276
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$)	28.17 $\pm$ 18.22	25.24 $\pm$ 13.16	0.412
Creatinine(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	98.23 $\pm$ 16.65	76.55 $\pm$ 17.38	0.046
BUN(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	9.14 $\pm$ 3.29	7.31 $\pm$ 3.06	0.348
Glucose(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.26 $\pm$ 1.95	6.05 $\pm$ 1.87	0.039
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.33(1.01, 1.75)	1.31(0.99, 1.70)	0.787
TC[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	3.84(3.54, 4.98)	3.57(3.06, 4.85)	0.026
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.01(0.78, 1.07)	1.04(0.93, 1.32)	0.064
LDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.65(1.82, 3.90)	2.32(1.78, 2.84)	<0.001
RC[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.75(0.53, 1.23)	0.56(0.43, 0.90)	<0.001
Hemoglobin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	112.31 $\pm$ 12.25	113.28 $\pm$ 11.50	0.845
RBC($\times 10^{12}$ /L, $\bar{x}\pm s$)	4.22 $\pm$ 1.21	4.36 $\pm$ 1.35	0.734
WBC($\times 10^9$ /L, $M(Q_1, Q_3)$]	6.12(4.48, 9.73)	6.01(4.04, 9.61)	0.605
PLT($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	174.62 $\pm$ 65.59	185.03 $\pm$ 73.13	0.391
PCI[$n(\%)$]	68(80.95)	559(85.21)	0.333
bSS(points, $\bar{x}\pm s$)	27.49 $\pm$ 8.26	21.24 $\pm$ 6.32	0.036
rSS(points, $\bar{x}\pm s$)	9.07 $\pm$ 4.63	4.94 $\pm$ 2.51	<0.001
Use of antiplatelet[$n(\%)$]	76(90.48)	612(93.29)	0.362
Use of ACEI/ARB[$n(\%)$]	55(65.48)	473(72.10)	0.203
Use of β -blocker[$n(\%)$]	47(55.95)	402(61.28)	0.346
Use of statin[$n(\%)$]	77(91.67)	616(93.90)	0.473

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; BMI: body mass index; STEMI: ST segment elevation myocardial infarction; NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction; UAP: unstable angina pectoris; ALT: alanine transferase; AST: aspartate aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; TG: triglyceride; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; RC: residual cholesterol; RBC: red blood count; WBC: white blood count; PLT: platelets; PCI: percutaneous coronary intervention; bSS: basic Syntax score; rSS: residual syntax Score; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 logistic 回归分析老年 ACS 患者发生 MACEs 的危险因素

将老年 ACS 患者是否发生 MACEs 作为因变量 (赋值:无=0,有=1),将表 1 中有统计学差异的指标,即 Cr、Glu、TC、LDL-C、RC 作为自变量,进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,LDL-C 与 RC 为老年 ACS 患者发生 MACEs 的独立危险因素 ($OR = 0.998、0.135$,均 $P<0.05$;表 2)。

表 2 logistic 回归分析老年 ACS 患者发生 MACEs 的危险因素

Table 2 Binary logistic regression model for MACEs in elderly ACS patients

Factor	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P value
Cr	-0.113	0.193	0.342	0.893	0.611-1.305	0.558
Glu	0.060	0.047	1.583	1.061	0.967-1.164	0.208
TC	-0.182	0.076	5.695	0.833	0.717-0.968	0.071
LDL-C	-0.002	0.001	5.893	0.998	0.997-1.000	0.015
RC	-2.000	0.344	33.851	0.135	0.069-0.265	<0.001

ACS: acute coronary syndrome; MACEs: major adverse cardiovascular events; Cr: creatinine; Glu: glucose; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; RC: residual cholesterol.

2.3 ROC 曲线评价 RC 对老年 ACS 患者 MACEs 的预测作用

将老年 ACS 患者是否发生 MACEs 情况作为状态变量,将 LDL-C 及 RC 作为检验变量。此外,为了评估两种指标联合应用是否可进一步提升预后评估的效能,本研究基于 LDL-C 与 RC 建立了联合预测模型^[9]: $\text{Logit}(P) = 4.342 - 0.020 \times \text{LDL-C} - 2.000 \times \text{RC}$ 。对上述三者采用 MedCalc 软件进行 ROC 曲线分析,结果显示,LDL-C、RC 及二者联合预测老年 ACS 患者预后的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.754 (95% CI 0.719 ~ 0.786, 约登指数 = 0.404)、0.774 (95% CI 0.740 ~ 0.805, 约登指数 = 0.443) 及 0.868 (95% CI 0.840 ~ 0.893, 约登指数 = 0.625;图 1)。

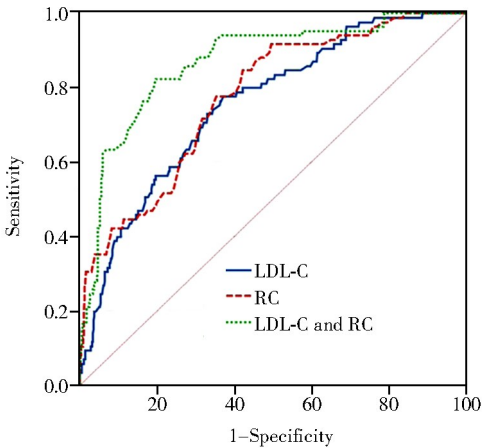


图 1 不同参数对老年 ACS 患者 MACEs 预测的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curves of different indexes for predicting MACEs
ACS: acute coronary syndrome; MACEs: major adverse cardiovascular events; ROC: receiver operating characteristic.

2.4 RC 与 rSS 的相关性分析

冠状动脉造影结果显示,MACEs 组与非 MACEs 组的单支病变与双支病变的比例差异无统计学意义,但 MACEs 组的三支病变及左主干病变比例更高,并且基线资料统计显示,MACEs 组的 bSS 及 rSS 均高于非 MACEs 组。此外,前期研究显示,相较于 bSS,rSS 能够作为预后评估更为可靠的指标。结果显示,rSS ≥ 8 分组的 RC 水平高于 rSS<8 分组,提示 rSS 与 RC 可能存在关联。因此,本研究进一步对 rSS 与 RC 进行关联分析,Spearman 相关检验提示随着 RC 的升高,rSS 呈升高趋势,提示 RC 与冠状动脉病变的严重程度相关 ($P<0.001$;图 2)。

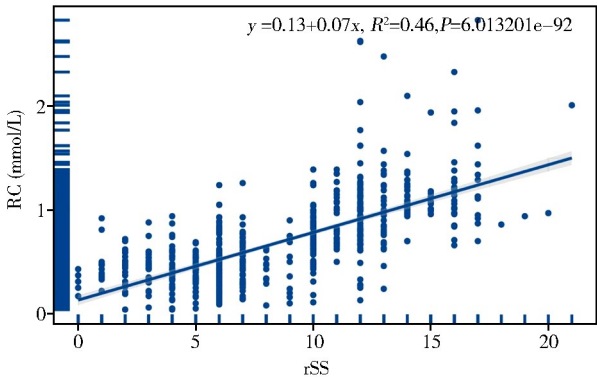


图 2 RC 与 rSS 的关联性分析
Figure 2 Correlation between RC and rSS
RC: residual cholesterol; rSS: residual Syntax score.

3 讨论

本研究是以老年 ACS 患者为研究对象的单中心回顾性队列观察研究。结果显示,RC 水平是发生 MACEs 的独立危险因素,并且 RC 与 LDL-C 联合应用能更好预测患者的 MACEs。此外,本研究显示 RC 水平与冠状动脉病变的严重程度正相关。

近年来,虽然冠心病的诊疗技术及防控措施取得了进步,但随着老龄化进程的加快及社会心理等因素的影响,冠心病的发病率及死亡率仍呈现出上升趋势。冠心病在全球的患病率约为 4.6% ~ 9.2%,仅 2019 年在全球范围内有 914 万人因冠心病死亡^[10]。在冠心病众多危险因素中,血脂异常是最为重要的因素之一。虽然 LDL-C 是目前治疗冠心病的主要干预目标之一,但前期研究发现,即使将 LDL-C 降低到适当水平并控制其他风险因素,患者的预后也可能存在显著差异^[11]。因此,寻找更为可靠的预后指标进行预后评估至关重要。

首先,本研究发现 RC 水平能够预测 MACEs 的发生,并且在预测效能方面与 LDL-C 相当。近年来,研究表明 RC 是一种在动脉粥样硬化和血脂异常中的新型生物标志物,也成为了冠心病防治领域的近期研究热点^[3,12]。RC 是指除了 LDL-C 和 HDL-C 外的

其他胆固醇含量,与 LDL-C 相比,RC 具有更大的体积和含量,可携带更多的胆固醇,并且在没有氧化修饰的情况下可直接被巨噬细胞上的清除受体吸收,因此 RC 具有更强的致动脉粥样硬化能力^[13,14]。最新的一项观察性队列研究表明,RC 水平升高增加了外周血管病、急性心肌梗死及缺血性脑卒中的发病风险^[15]。但是,目前尚缺乏 RC 在不同人群或冠心病的不同分类中的预后评估。老年 ACS 患者存在合并症多、预后较差等特点,是冠心病防治工作中的难点,因此本研究以老年 ACS 患者为研究对象展开上述研究。

血脂管理是冠心病治疗中最为关键的环节之一,但无论是欧美的血脂相关指南还是 2023 年中国更新的血脂相关指南^[16,17],均以 LDL-C 为作为危险分层及降脂靶点目标值,即便在危险分层中提及非 HDL-C,但其与 RC 仍有所不同。既往他汀类药物临床试验表明,仅以 LDL-C 为目标值存在残余风险^[18]。最近,残余风险的概念也扩展到了尚未完全阐明的因素相关的风险^[18],其中 RC 为重要的因素。本研究表明 RC 与 LDL-C 在预测 MACEs 发生风险方面差异无统计学意义,但二者联合应用的预测效能高于二者单独预测作用,因此,RC 可作为目前风险防控的重要补充内容,尤其是在 LDL-C 已达标但仍有不良事件发生的患者中,积极控制 RC 水平具有重要的意义。此外,本研究还发现,随着 RC 水平的升高,冠状动脉病变严重程度加重,二者呈正相关,因此,RC 也是对 ACS 患者病情评估的重要内容。

本研究存在一定的局限性:(1)目前缺乏标准化统一的 RC 检测方法,主要包括估算法、免疫分离法或者均质分析法,但不同方法所呈现的 RC 浓度显著不同,这也是临床应用的难点;(2)影响老年 ACS 患者预后的因素多且复杂,本研究未进行亚组分析,未来可根据不同合并症等因素进行亚组分析,在严谨性和准确性方面都会有所提高;(3)本研究对患者冠状动脉病变严重程度的评估以 bSS 及 rSS 为依据,缺乏更为可靠的影像学数据作为支撑,未来可结合先进的腔内影像技术,对病变的评估会更为准确。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2022. 06. 001.
- [2] 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴[M]. 中国协和医科大学出版社, 2020: 280-295.
- [3] Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, *et al.* Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1439-1450. DOI: 10.1016/j. jacc. 2021. 01. 027.
- [4] Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein(a), and inflammation[J]. Clin Chem, 2021, 67(1): 143-153. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa252.

- [5] Gill K, Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia and atherosclerosis[J]. Curr Opin Cardiol, 2021, 36(3): 264-271. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000839.
- [6] Liu HH, Zhang M, Chen RZ, *et al.* Low-density lipoprotein cholesterol in oldest old with acute myocardial infarction: is lower the better? [J]. Age Ageing, 2022, 51(9): afac202. DOI: 10.1093/ageing/afac202.
- [7] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中国急救医学, 2019, 39(3): 301-308. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2019. 04. 003.
- [8] Li C, Li JY, Feng DJ, *et al.* Holistic review and meta-analysis of independent impact of the residual SYNTAX score on prognosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Scand Cardiovasc J, 2022, 56(1): 187-197. DOI: 10.1080/14017431. 2022. 2095434.
- [9] Jia Q, Wang YR, He P, *et al.* Prediction model of in-hospital mortality in elderly patients with acute heart failure based on retrospective study[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(11): 669-678. DOI: 10.11909/j. issn. 1671-5411. 2017. 11. 002.
- [10] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, *et al.* Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021. DOI: 10.1016/j. jacc. 2020. 11. 010.
- [11] Salinas CAA, Chapman MJ. Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL? [J]. Curr Opin Lipidol, 2020, 31(3): 132-139. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000682.
- [12] Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, *et al.* Remnant lipoproteins are residual risk factor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and on-statin low-density lipoprotein cholesterol levels <70 mg/dl[J]. Circ J, 2019, 83(6): 1302-1308. DOI: 10.1253/circj. CJ-19-0047.
- [13] Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, *et al.* Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(23): 2525-2540. DOI: 10.1016/j. jacc. 2014. 09. 042.
- [14] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, *et al.* The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. Endocr Rev, 2019, 40(2): 537-557. DOI: 10.1210/er. 2018-00184.
- [15] Wadstrom BN, Wulff AB, Pedersen KM, *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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab705.
- [16] Mach F, Baigent C, Catapano AL, *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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [17] 王增武, 刘静, 李建军, 等. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2023. 03. 001.
- [18] Ferrari R, Catapano AL. Residual cardiovascular risk[J]. Eur Heart J Suppl, 2016, 18(Suppl C): C1. DOI: 10.1093/eurheartj/suw010.
- [19] Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, *et al.* Atherogenic lipoprotein determinants of cardiovascular disease and residual risk among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(7): e005549. DOI: 10.1161/JAHA.117.005549.