

非高密度脂蛋白胆固醇与载脂蛋白 B 在心血管疾病风险评估中的比较

胡璐, 赵水平

(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 心血管疾病; 非高密度脂蛋白胆固醇; 载脂蛋白 B; 低密度脂蛋白胆固醇

[摘要] 非高密度脂蛋白胆固醇水平反映致动脉粥样硬化胆固醇总量, 载脂蛋白 B 浓度反应致动脉粥样硬化颗粒总数。近期研究发现非高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 的心血管疾病风险预测价值优于传统指标低密度脂蛋白胆固醇。文章就这两个指标的心血管风险评估效能及临床操作性能做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Comparison of Value of Non High Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in Cardiovascular Risk Assessment

HU Lu, and ZHAO Shui-Ping

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Cardiovascular Disease; Non High Density Lipoprotein Cholesterol; Apolipoprotein B; Low Density Lipoprotein Cholesterol

[ABSTRACT] Non high density lipoprotein cholesterol (non-HDL) levels reflect concentration of total atherogenic cholesterol. Apolipoprotein B (ApoB) plasma levels reflect total atherogenic particle number. Recent studies have shown that both of them could be more accurate predictors of cardiovascular risk than traditional marker low density lipoprotein cholesterol. This review is to discuss the performance of these parameters in cardiovascular risk assessment and clinical practice.

血脂代谢紊乱是动脉粥样硬化性疾病如冠心病和缺血性脑卒中等的主要危险因素。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低在冠心病的发生发展过程中起重要作用。大量研究证据表明,LDL-C升高是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素,降低LDL-C水平能显著减少心血管事件风险。因此,美国国家胆固醇教育计划以及欧洲血脂异常管理指南均推荐LDL-C水平作为最重要的治疗干预靶点。然而,新近的研究证据表明,非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)和载脂蛋白B(ApoB)二者对心血管疾病发生和死亡风险的评估价值可能优于LDL-C。

1 传统危险因子低密度脂蛋白胆固醇

世界各国有关血脂异常的管理指南中,均将LDL-C作为冠心病风险预测的重要指标和治疗干预的首要靶点。大量基础与临床研究证实LDL-C浓度与动脉粥样硬化风险强烈相关,降低LDL-C水平在冠心病一级预防与二级预防中能显著减少心血管事件的发生,延缓动脉粥样硬化进展^[1]。美国胆固醇教育计划专家委员会于2004年对成人治疗组第三次报告(ATP III)作了意见修改,推荐高危患者LDL-C目标值为2.6 mmol/L(100 mg/dL),但若属极高危者,将LDL-C降至1.8 mmol/L(70 mg/dL)也是合理的^[2]。最新公布的2011年欧洲血脂异常管理

[收稿日期] 2011-08-28

[作者简介] 胡璐,硕士,研究方向为血脂与动脉粥样硬化,E-mail为 airhulu@163.com。赵水平,教授,博士研究生导师,研究方向为血脂与动脉粥样硬化,E-mail为 zhaosp@medmail.com.cn。

指南则进一步明确,对于极高危患者 LDLC 水平应 $<1.8 \text{ mmol/L}$ (70 mg/dL) (证据级别: I A)^[3]。

然而,在临床实践中观察到,部分动脉粥样硬化性疾病患者 LDLC 水平处于合适范围^[4];也有部分患者经降脂治疗使 LDLC 降至 $<70 \text{ mg/dL}$ 后,动脉粥样硬化病变仍在进展^[5]。这种治疗与疗效之间的差距可能与下列因素有关:(1)除 LDLC 外,其他血脂指标也影响冠心病临床终点,例如乳糜微粒、极低密度脂蛋白(VLDL)、中间密度脂蛋白(IDL)和脂蛋白(a)等^[6]。(2)根据分子大小或密度不同,LDL 分为若干个亚组份。其中,小而密 LDL(sdLDL)较大而轻 LDL 具有更强的致动脉粥样硬化作用;而 LDL 颗粒大小分布与血浆 LDLC 浓度无关^[7]。(3)近年,代谢综合征和 2 型糖尿病患者日趋增多,血脂谱特征发生改变。此类人群脂代谢紊乱主要表现为高 TG 血症、高 VLDL 血症和低 HDL 血症,小而密 LDL 颗粒增多,而血浆 LDLC 水平升高并不明显^[8]。因此经强效降脂治疗 LDLC 水平达标后,心血管疾病剩余风险仍然显著。另外,LDLC 检测标准未统一。国际上,LDLC 水平通常由 Friedewald 等式计算得出,即 $\text{LDLC} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/2.2$ 。检测 TC、HDL 和 TG 带来的误差有可能使 LDLC 值的误差增大。而且,当 $\text{TG} > 4.5 \text{ mmol/L}$ 时,不能采用此公式计算 LDLC^[3]。若采用直接检测法,LDLC 的检测受饮食因素影响。鉴于临床上 LDLC 检测意义和检测方法的局限性,需要寻找更为有效的血脂指标,从而使调脂治疗措施发挥更大的效益。

2 非高密度脂蛋白胆固醇与心血管疾病风险

non-HDL 是指除高密度脂蛋白以外的其他脂蛋白中胆固醇含量的总和,包括 LDLC、中间密度脂蛋白胆固醇(IDLC)、VLDL 等。其计算方法为 $\text{non-HDL} = \text{TC} - \text{HDL}$ 。可见,non-HDL 既包含了富含胆固醇脂蛋白颗粒,又涵盖了富含甘油三酯脂蛋白(TRL)如乳糜微粒、VLDL、IDL 颗粒中的胆固醇。有研究表明,TRL 特别是它们被降解后所形成的残粒,能进入动脉壁,滞留在血管壁内,并被巨噬细胞吞噬,继而发展为动脉粥样硬化^[9]。non-HDL 包含了致动脉粥样硬化的所有血脂因素,是心血管风险评估及急性冠心病事件预测更为有效的指标。

欧洲癌症和营养调查(EPIC)^[10]研究对 21448 例 45 岁到 79 岁之间的健康人群进行为期 11 年的

随访观察,期间共有 2086 例研究对象发展为冠心病。研究发现,在 LDLC 水平较低($<100 \text{ mg/dL}$)的人群中,对年龄、性别、吸烟史、腰臀比等进行调整后,与 $\text{non-HDL} < 130 \text{ mg/dL}$ 人群相比,non-HDL $> 130 \text{ mg/dL}$ 的人群发生心血管事件的风险比值(HR)为 1.84 (95% CI: 1.12 ~ 3.04)。该调查还发现, $\text{TG} < 200 \text{ mg/dL}$ 时,non-HDL 仍是发生冠心病的强烈预测因子。该研究者认为,non-HDL 独立于 LDLC 水平,与冠心病风险呈正相关,在进行心血管疾病风险评估及选择降脂治疗靶点时应考虑 non-HDL。国内一项研究通过冠状动脉造影技术观察 non-HDL 对冠状动脉病变的影响,发现行 PCI 术患者术后 3 个月至 1 年时间内未行介入的其它冠状动脉病变加重者的 non-HDL 水平较冠状动脉无变化组水平高 ($P < 0.01$)。经 Logistic 回归分析,non-HDL 水平为动脉粥样硬化病变加重的危险因素^[11]。

有学者将两项大型试验的血脂水平及主要心血管事件(MCVE)发生率数据整合。随访期间 18018 例研究对象中 1783 例发生了 MCVE。经 cox 风险比例模型分析,non-HDL 与 ApoB 水平每增加一个标准单位,MCVE 的发生率均增加 19%;LDLC 水平每增加一个标准单位,MCVE 的发生率增加 15%。当 LDLC 与 ApoB 或 non-HDL 成组进入统计模型时,LDLC 的预测能力不显著,而 ApoB 的 HR 为 1.24,non-HDL 的 HR 为 1.31。另外,在经降脂治疗后血脂指标已达标的人群 ($\text{LDLC} < 100 \text{ mg/dL}$ 或 $\text{non-HDL} \leq 130 \text{ mg/dL}$, $\text{ApoB} \leq 110 \text{ mg/dL}$) 中,分析各项血脂指标与 MCVE 发生率之间的相关性,发现对于血脂达标的人群,LDLC 与 MCVE 风险不相关,但 non-HDL 和 ApoB 仍与 MCVE 风险显著相关,其 HR 分别为 1.15 和 1.25。因此在评估经他汀治疗后发生心血管事件的剩余风险时,宜检测 ApoB 和 non-HDL 水平^[12]。

当检测亚临床动脉粥样硬化时,non-HDL 也具有很高的预测价值。Orakzai 等^[13]应用电子束 CT 对 1611 例患者进行冠状动脉扫描以获取冠状动脉钙化指数(CACS),并就多项血脂指标(non-HDL、LDLC、HDL 和 TG)与冠状动脉钙化情况的相关性进行分析。结果提示各项血脂指标均与亚临床动脉粥样硬化相关,在对其余血脂指标进行调整之后,只有 non-HDL 与 $\text{CACS} > 0$ 的亚临床状态显著相关。提示 non-HDL 较其他传统血脂指标与亚临床动脉粥样硬化关系更为密切,可能是一级预防的

重要干预靶点。Frontini 等^[14]则通过超声对颈动脉内膜中膜厚度(IMT)进行测量,分析各项血脂指标与 IMT 的关系,也同样发现 non-HDLc 较其他脂蛋白更好识别亚临床动脉粥样硬化。

糖尿病和代谢综合征患者因血脂谱表现为高 TG、高 VLDLc 和低 HDLc,而血浆 LDLc 稍高或正常,LDLc 不适用于对此类患者进行心血管疾病风险评估。non-HDLc 不受血脂谱变化影响,因此被认为是较好的预测指标。Liu 等^[15]将 4 项大型临床研究数据汇总,进行事后分析,一级终点事件为心血管疾病死亡。糖尿病患者人群发生一级终点事件的相对危险值(RR)明显高于非糖尿病患者。在多变量回归分析中,糖尿病组与非糖尿病组相比,前者 non-HDLc 水平显著升高(194.1 mg/dL 比 176.7 mg/dL, $P < 0.001$),但两组 LDLc 水平一致(148.6 mg/dL 比 148 mg/dL, $P = 0.68$)。提示在糖尿病患者人群中,non-HDLc 比 LDLc 的心血管疾病死亡风险预测价值大。

以上临床试验说明 non-HDLc 是心血管疾病风险的良好预测指标。美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告指出 LDLc 达标后对于 TG > 200 mg/dL 的患者,应将 non-HDLc 作为第二治疗目标,第二目标的适用范围包括代谢综合征、超重或肥胖、高 TG、高血糖和胰岛素抵抗等。non-HDLc 在该指南的各个危险分层中的目标值均比 LDLc 目标值高 30 mg/dL^[2]。

3 载脂蛋白 B 与心血管疾病风险

non-HDLc 是 LDLc 等颗粒的主要结构蛋白。每个 VLDL、IDL、sdLDL 及大而轻 LDL 颗粒也均含有一分子 ApoB,且 ApoB 不能在各脂蛋白颗粒间自由交换^[16]。因此,ApoB 反映血循环中致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒总数量。sdLDL 容易进入动脉壁内并被氧化和糖基化,易于被巨噬细胞吞噬,而其清除速率较为缓慢。具有等量 LDL 胆固醇浓度时,体内含有大量 sdLDL 的患者更易于发生心血管事件。另外,ApoB 可介导脂蛋白进入血管壁,ApoB 与内膜下细胞受体的结合直接导致 LDLc 在动脉内膜下的沉积^[17]。血清 ApoB 浓度升高与心血管事件发生危险性明显正相关,其预警价值高于 LDLc。

许多大型临床试验结果提示,ApoB 是心血管疾病的重要危险因素,具有更佳的预测价值^[18,19]。同 non-HDLc 一样,在已经接受调脂治疗的人群中,在糖尿病、代谢综合征患者中,检测 ApoB 是评估心血

管疾病剩余风险、指导降脂治疗的有效方法。加拿大糖尿病协会认为 ApoB 可用于评价 LDLc 降脂治疗是否充分,评估心血管残余风险^[20];加拿大心脏协会建议将 ApoB 纳入常规临床血脂检测行列^[21]。

但也有一些试验结果并不支持 ApoB 的预测价值。新兴危险因素协作组^[22]和糖尿病非诺贝特干预与减少事件(FIELD)研究^[23]中,与其他传统血脂指标以及 non-HDLc 相比,ApoB 未表现出良好的预测效能。

由此可见,ApoB 在心血管疾病风险预测中的效能仍存在争议。另外,non-HDLc 和 ApoB 是否完全等价也是一直探讨的问题。脂蛋白颗粒大小不均,其内总胆固醇与 TG 含量各异,所以 non-HDLc 和 ApoB 不完全一致。non-HDLc 反映体内致动脉粥样硬化胆固醇总量,ApoB 反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒数总量。当体内 sdLDL 占主导地位时,ApoB 作为危险指标比胆固醇更为可靠。而当富含胆固醇脂蛋白残粒在体内占优势时,non-HDLc 更能准确反映风险^[24]。另有学者认为,当患者 TG 水平正常、心血管风险处于低危或高危层面时,推荐使用 ApoB;当患者 TG 水平较高、心血管风险处于极高危层面时可选择 non-HDLc。

美国糖尿病协会联合美国心血管协会针对心血管代谢风险(CMR)人群的血脂管理方案达成共识,共识中指出 2 型糖尿病、家族性混合性高脂血症、家族性高 α 脂蛋白血症和多囊卵巢综合征等患者具有心血管代谢风险,主要表现为腹型肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和血压高等。心血管风险评估中的极高危患者和高危患者也属于 CMR 人群范畴。对于该类人群应将 LDLc、non-HDLc 和 ApoB 这三项指标联合作为重要治疗目标^[20]。

4 非高密度脂蛋白胆固醇与载脂蛋白 B 的比较

4.1 心血管风险评估效能的比较

脂蛋白颗粒核中含有不溶于水的胆固醇酯和 TG^[25]。在胆固醇酯转运蛋白的介导下,LDL 中的胆固醇酯与 VLDL 中的 TG 互换,产生胆固醇酯成分较低而 TG 相对较高的 LDL 颗粒,其中的 TG 成分被水解后则形成 sdLDL 颗粒。血浆 TG 水平较高时,胆固醇酯转运蛋白介导的脂质交换活动更为活跃,sdLDL 数量增多^[9,26]。因此,LDL 颗粒数较 LDLc 更能准确地反映动脉粥样硬化风险。ApoB 较 non-HDLc 更能直接反映致动脉粥样硬化颗粒总数

目,可能成为心血管疾病预测指标和治疗新靶点。

全球范围急性心肌梗死危险因素 (INTER-HEART) 大型病例对照实验对来自 52 个国家的急性心肌梗死患者及对照人群进行了血脂检测,在预测心血管疾病方面,与其他任何一种单独的血脂指标 (ApoA I、HDLc、TG、non-HDLc) 相比,ApoB 的优势比值最高,另外 ApoB 归因危险度为 31.2%,而 non-HDLc 归因危险度为 21%^[27]。

Pischon 等^[28]为比较 non-HDLc、ApoB、LDLc 预测冠心病风险的价值,对 18225 例健康受试者进行血脂检测,并跟踪随访 6 年,有 266 例发生非致死性心肌梗死或致死性心血管事件。将年龄、吸烟、饮酒和体质指数等因素调整后,各指标的最高五分位数与最低五分位数比较,ApoB、non-HDLc 和 LDLc 发生冠心病风险的相对危险度分别为 3.01 (95% CI 为 1.81 ~ 5.00)、2.76 (95% CI 为 1.66 ~ 4.58) 和 1.81 (95% CI 为 1.21 ~ 2.93)。另外,当校正了 non-HDLc 水平后,随着 ApoB 水平升高,冠心病的风险明显增加;而当校正 ApoB 后,non-HDLc 水平变化不影响冠心病风险评估。

4.2 临床操作性能比较

既然从评估效能方面 ApoB 优于 non-HDLc,那么 ApoB 是否能够取代 non-HDLc 成为降脂治疗的新靶点? 事实上,从临床实践角度看,将 ApoB 作为首要治疗靶点为时尚早。主要原因有以下几点: (1) ApoB 危险水平临界值不统一。1994 年,有关载脂蛋白的 WHO-IFCC 国际参考材料标准出台,ApoB 的测定方法得到统一。此后,全球范围内多个人群调查研究对 ApoB 的参考值及危险水平临界值进行了设定^[29]。但由于人群特征及地域等差异,所设定的 ApoB 值不一致。因此各研究机构确立的危险水平划分标准也无法统一。美国糖尿病协会/美国心血管协会建议极高危人群 ApoB 治疗目标值 < 80 mg/dL,高危人群 < 90 mg/dL,美国临床化学协会脂蛋白与血管疾病工作小组建议高危人群目标值应 < 80 mg/dL,而 2011 年欧洲血脂异常管理指南中高危人群 ApoB 目标值 < 100 mg/dL。(2) ApoB 达标率低。有学者对来自 11 个研究项目的共 17035 例患者血脂水平进行分析,经过治疗,LDLc、non-HDLc 和 ApoB 水平分别降低 42.1%、39.6% 和 33.1%;经他汀类药物治疗后,LDLc 降低到 99.2 mg/dL (相当于人群第 21 百分位数),而 ApoB 浓度相当于人群第 55 百分位数^[30]。由此可见,治疗与达标之间的差距在呼吁有效降低 ApoB 的治疗策略同时,也需要进一步探寻实用性更强的 ApoB 危险

临界值。(3) ApoB 医疗费用高。non-HDLc 只需将已测出的传统血脂指标进行简单公式计算得出,而 ApoB 需按照国际标准抽血检测。若将 ApoB 纳入常规检测项目势必增加医疗费用。结合对检测技术的要求,ApoB 暂不适合在我国基层医院推广。(4) ApoB 反映动脉粥样硬化因子总数量,将 ApoB 引入心血管疾病风险评估系统,要求临床医师改变“心血管疾病风险的大小取决于 LDLc 含量的多少”这一传统观念,充分理解“心血管疾病风险的大小取决于血循环脂蛋白颗粒数目的多少”这一新观点。从传统到新的转变需要一定时间,也需要更多的研究证明。而 non-HDLc 则顺延传统观念,又避免了 LDLc 的局限性,更容易被大家接受。

当然,特殊情况时,如确诊遗传性脂蛋白异常血症 (无 β -脂蛋白血症、低 β -脂蛋白血症等) 时,ApoB 的诊断意义毋庸置疑。

non-HDLc 包含了所有致动脉粥样硬化的胆固醇,在代谢综合征、糖尿病患者、亚临床动脉粥样硬化以及经他汀治疗后 LDLc 水平达标的患者中仍能评估心血管疾病风险。其经济简便,治疗目标明确,治疗后达标率明显,为广大临床医师理解接受。尤其在基层医院更是简单可靠、操作性强、具有临床实用价值。此外,餐后 TC、HDLc、non-HDLc 波动很小^[31],美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告和欧洲血脂异常管理指南中均认为 TC 和 HDLc 可于非空腹情况下测定,因此经公式计算得出的 non-HDLc 值不受空腹限制。临床实践表明这是一项较好的反映血脂代谢异常的指标。

综上所述,non-HDLc 和 ApoB 均能评估心血管疾病风险,并对调脂治疗疗效进行评价及预后判断,对调脂方案进行指导。non-HDLc 能反映血循环内所有“含 ApoB”脂蛋白的浓度,其临床操作性更强,是 ApoB 的良好替代指标,足以成为目前管理心血管疾病风险的靶目标。随着经济的发展、检验技术的提升及实验研究的进一步开展,ApoB 也有望成为心血管疾病预防及治疗的重要靶点。

[参考文献]

- [1] Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int Cardiol*, 2009, 137 (3): 246-251.
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [J]. *Circulation*, 2004, 110 (2): 227, 239.

- [3] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. SC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. Eur Heart J, 2011, 32: 1 769-818.
- [4] Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136, 905 hospitalizations in Get with the guidelines[J]. Am Heart J, 2009, 157(1): 111-117.
- [5] Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction[J]. Am Coll Cardiol, 2005, 46(7): 1 225-228.
- [6] Colhoun HM, Otvos JD, Rubens MB, et al. Lipoprotein subclasses and particle sizes and their relationship with coronary artery calcification in men and women with and without type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2002, 51: 1 949-956.
- [7] Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study[J]. Eur Heart J, 2007, 28(22): 2 770-777.
- [8] Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(1): 13-30.
- [9] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. Circulation, 2011, 123: 2 292-333.
- [10] Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 55: 35-41.
- [11] 许海燕, 乔树宾, 张家芬, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇对冠状动脉病变的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(5): 409-411.
- [12] Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment[J]. Circulation, 2008, 117(23): 3 002-009.
- [13] Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, et al. Non-HDL-cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals[J]. Atherosclerosis, 2009, 202: 289-295.
- [14] Frontini MG, Srinivasan SR, Xu JH, et al. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (The Bogalusa Heart Study) [J]. Am J Cardiol, 2007, 100: 64-68.
- [15] Liu J, Sempas C, Donahue RP, et al. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28: 1 916-921.
- [16] Sacks FM. The apolipoprotein story[J]. Atherosclerosis, 2006, (Suppl): 23-27.
- [17] Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, et al. Lipid disorders and mutations in the apoB gene[J]. Clin Chem, 2004, 50(10): 1 725-732.
- [18] Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study[J]. Lancet, 2001, 358: 2026-2033.
- [19] Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) [J]. Circulation, 2000, 101: 477-484.
- [20] Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(15): 1 512-524.
- [21] Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations [J]. Can J Cardiol, 2009, 25: 567-579.
- [22] The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. JAMA, 2009, 302, 1 993-2 000.
- [23] Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2010, 53: 1 846-855.
- [24] Sniderman A, Williams K, de Graaf J, et al. Non-HDL-C equals apolipoprotein B: except when it does not[J]. Curr Opin Lipidol, 2010, 21(6): 518-524.
- [25] Ginsberg HN. Lipoprotein physiology[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998, 27: 503-519.
- [26] Vekic J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, et al. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2): 496-501.
- [27] McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study[J]. Lancet, 2008, 372(9634): 224-233.
- [28] Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men[J]. Circulation, 2005, 112(22): 3 375-383.
- [29] 庄一义. 载脂蛋白 A1 和 B 的参考值及临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(3): 263-266.
- [30] Sniderman AD. Differential response of cholesterol and particle measures of atherogenic lipoproteins to LDL-lowering therapy: implications for clinical practice[J]. J Clin Lipidol, 2008, 2(1): 36-42.
- [31] Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction[J]. Circulation, 2008, 118(20): 2 047-056.