

· 论 著 ·

血清 LDL/HDL 比值与冠状动脉病变的相关性

贾志强, 肖芳萍, 曹喆, 俞建, 洪梅

南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 探讨血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及 LDL-C/HDL-C 比值 (LHR) 对冠状动脉 (冠脉) 病变的评估价值。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月至 2019 年 2 月因胸闷胸痛在南京医科大学第二附属医院心血管内科行冠脉造影检查的患者 241 例的临床资料。根据冠脉造影结果将其分为冠心病组 (直径 ≥ 1.5 mm 的冠脉其血管狭窄 $\geq 50\%$, $n = 183$) 及冠脉正常组 ($n = 58$)。记录各组的血清 LDL-C、HDL-C 水平, 并计算 LHR。对冠心病及冠脉病变严重程度的危险因素及 LHR 在其预测中的价值进行分析。**结果** 冠心病组的 LHR 高于冠脉正常组 ($P < 0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示, LHR 是冠心病和冠脉重度病变的独立危险因素 ($OR = 3.522$, $P < 0.01$; $OR = 2.716$, $P < 0.01$)。Spearman 相关性分析显示, LHR 与 Gensini 积分、冠脉病变支数分别呈正相关 ($r = 0.462$, $P < 0.01$; $r = 0.499$, $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, LHR 对冠心病、冠心病重度病变预测的 AUC (0.815、0.805) 优于 LDL-C (0.776、0.760) 和 HDL-C (0.530、0.511), LHR 对冠脉 ≥ 3 支病变预测的 AUC (0.654) 优于 HDL-C (0.525)。**结论** LHR 与冠心病及其病变严重程度相关, 其诊断价值优于单一的血脂指标, 可用于冠心病的病情评估与诊断。

关键词: 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; Gensini 积分; 冠状动脉疾病; 重度病变

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0765-06

Correlation of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio with coronary artery disease

JIA Zhi-qiang, XIAO Fang-ping, CAO Zhe, YU Jian, HONG Mei

Department of Cardiovascular, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210003, China

Corresponding author: HONG Mei, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and LDL-C to HDL-C ratio (LHR) in coronary artery disease. **Methods** Clinical data of 241 patients with chest tightness and chest pain who underwent selective coronary angiography in the Cardiovascular Department of the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2018 to February 2019 were selected retrospectively. According to the results of coronary angiography, patients were divided into coronary heart disease group (coronary artery diameter ≥ 1.5 mm and stenosis $\geq 50\%$, $n = 183$) and normal coronary artery group ($n = 58$). The hematological indexes including serum LDL-C, HDL-C, and C-reactive protein of each group were recorded and LHR was calculated. The independent risk factors of coronary heart disease and its severe lesions and the predictive value of LHR in coronary heart disease were analyzed. **Results** The LHR of the coronary heart disease group was higher than that of the normal coronary artery group ($P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that LHR was an independent risk factor for coronary heart disease ($OR = 3.522$, 95% CI : 1.965–6.312, $P < 0.01$) and severe coronary artery disease ($OR = 2.716$, 95% CI : 1.462–5.044, $P < 0.01$). Spearman correlation analysis indicated a positive correlation between LHR and Gensini score and a positive correlation between LHR and the number of diseased coronary arteries ($r = 0.462$, $P < 0.01$; $r = 0.499$, $P < 0.05$). The results of receiver operating characteristics curve analysis demonstrated that LHR had higher predictive value for coronary heart disease [area under the curve (AUC) =

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.005

基金项目: 江苏省卫健委科研项目 (H2019078)

通信作者: 洪梅, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

出版日期: 2022-06-20

0.815], severe coronary heart disease (AUC=0.805), was superior to LDL-C (AUC=0.776, AUC=0.760) and HDL-C (AUC=0.530, AUC=0.511). LHR had higher predictive value for three or more coronary artery lesions (AUC=0.654), which was superior to HDL-C (AUC=0.525). **Conclusion** LHR is related to coronary heart disease and its severity, and its diagnostic value is superior to that of single blood lipid indices. LHR can be used in the evaluation and diagnosis of coronary heart disease.

Keywords: Low density lipoprotein cholesterol; High density lipoprotein cholesterol; Gensini score; Coronary artery disease; Severe lesion

Fund program: Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (H2019078)

动脉粥样硬化是累及血管壁的一种慢性疾病,主要表现为脂质和复合糖类物质在血管壁的慢性沉积导致斑块形成,从而引起管腔狭窄,是冠心病的主要病因。脂代谢紊乱是动脉粥样硬化性心血管疾病的主要危险因素;近年来,脂代谢紊乱的患病人群越来越多,同时我国心血管疾病的患病率和死亡率居高不下,且有逐年增长趋势^[1],严重影响人民的健康;也给全球经济及健康带来了沉重的负担^[2]。大量研究资料表明,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及三酰甘油(TG)升高会增加患者心脑血管事件的发生,而干预 LDL-C、TG是目前临床上减轻动脉粥样硬化性心血管疾病的主要手段^[3]。高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)具有对抗动脉粥样硬化的作用,在机体内发挥保护作用,血清 LDL-C/HDL-C 比值(LHR)兼顾了 LDL-C 和 HDL-C 两项指标,可能更好的反映机体内血脂代谢紊乱的情况,目前这方面的研究较少,本研究旨在探讨 LHR 对冠状动脉(冠脉)病变的预测价值,以期提供一个简易可行的指标,便于临床快速识别出冠脉病变的高危患者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2018 年 1 月至 2019 年 2 月因胸闷胸痛在南京医科大学第二附属医院心血管内科行经皮穿刺桡动脉途径选择性冠脉造影(CAG)检查并确诊为冠心病的患者,根据排除标准筛选出冠心病患者 183 例,以及同期 CAG 正常的 58 例患者作为对照组。排除标准:(1)心力衰竭(NYHA 心功能 III~IV 级)、急性心肌炎、心肌病、精神疾病、肺原性心脏病、心包积液、主动脉夹层、心脏瓣膜疾病。(2)急腹症、脑出血、脑梗死急性期内、昏迷等。(3)排除严重肝肾功能不全、甲状腺疾病、感染、免疫性疾病及结缔组织病、恶性肿瘤。(4)排除平时口服他汀类药物及其他降脂药物。本研究已通过南京医科大学第二附属医院医学伦理委员会审查([2017]

KY 第 111 号),所有对象均签署自愿加入研究知情同意书。

1.2 研究分组 按照美国心脏协会和美国心脏病学会(AHA/ACC)冠脉造影指南^[4],采用 Judkins 法行左右两侧 CAG,左冠脉至少选择 4 个常规投照体位,右冠脉至少选择 2 个常规投照体位,充分显示左右冠脉各节段,必要时加做其他投照体位。任意一个冠脉主干或直径 ≥ 1.5 mm 分支血管狭窄 $\geq 50\%$ 诊断为冠心病。造影结果由 3 名资深的心内科副主任医师及以上人员进行判读,根据 CAG 结果将其分为冠心病组和正常对照组。

1.3 Gensini 积分评定 根据 CAG 结果计算 Gensini 积分。首先,根据冠脉狭窄的程度评分,其中冠脉无狭窄为 0 分、狭窄率 $<25\%$ 为 1 分、 $25\% \sim 49\%$ 为 2 分、 $50\% \sim 74\%$ 为 4 分、 $75\% \sim 89\%$ 为 8 分、 $90\% \sim 99\%$ 为 16 分、 100% 为 32 分;其次,确定系数,冠脉左主干病变为 5,前降支近、中、远段病变分别为 2.5、1.5、1,第一、第二对角支病变系数分别为 1.0、0.5,回旋支近、远段病变分别为 2.5、1.0,钝缘支、后降支病变均为 1.0,右冠脉近、中、远段病变均为 1.0;冠脉病变评分为冠脉狭窄评分和相应病变位置系数的乘积,各支冠脉病变评分之和为 Gensini 积分^[5]。Gensini 积分越高表明冠脉病变越严重,并根据 Gensini 积分将冠心病组分为轻度(1~30 分)和重度(>30 分)两个亚组。

1.4 观察指标 收集患者入院时的一般资料,包括年龄、性别、吸烟史、有无高血压及 2 型糖尿病史、心脏彩超射血分数(ejection fractions, EF);并采集患者入院后第二天早晨空腹静脉血液,检查血常规、肝肾功能、血脂等指标,同时记录白细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、C 反应蛋白、TG、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、血糖、肌酐、ALT、AST 等数值,并计算 LHR 比值。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计量资料若不服从正态分布以中位数(上四分位数,下四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,两组间比较采用两样本 Mann-Whitney *U* 检验;若服从正态

分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。将患者资料中的连续性变量进行二分类后纳入单因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为标准筛选出相关影响因素纳入多因素 Logistic 二元回归方程,分析冠心病和冠脉重度病变的危险因素,通过 ROC 曲线评价多因素模型的区分度;采用 Spearman 相关分析 LHR 与 Gensini 积分的相关性。应用 ROC 曲线分析 LHR 对冠心病及冠脉病变严重程度、冠脉病变支数的预测价值。检验水准取 $\alpha = 0.05$, 双侧检验。

2 结果

2.1 一般资料比较 241 例患者中,男 171 例,女 70 例;年龄为 32~95(63.81±12.09)岁。冠脉正常组 58 例(女 21 例,男 37 例)、冠心病组 183 例(男 134 例,女 49 例),与冠脉正常组相比,冠心病组患者中白细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、血肌酐、ALT、AST、空腹血糖、总胆固醇、TG、LDL-C、EF、Gensini 积分及 LHR 均较高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。冠心病组中,1 支血管病变 69 例,2 支血管病变 67 例,3 支及以上血管病变 47 例。

表 1 冠脉正常组与冠心病组患者的临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between normal coronary artery group and CHD group

特征	正常组 ($n=58$)	冠心病组 ($n=183$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.30±12.08	63.66±12.13	0.348	0.728
男[例(%)]	37(63.8)	134(73.2)	1.901	0.168
高血压[例(%)]	35(60.3)	119(65.0)	0.471	0.196
吸烟史[例(%)]	25(43.1)	86(47.0)	0.557	0.169
糖尿病[例(%)]	9(15.5)	51(27.9)	3.093	0.058
白细胞计数($\times 10^9/L$) ^a	7.26(6.63, 7.74)	9.06(7.10, 11.19)	4.577	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$) ^a	5.53(4.79, 6.08)	7.13(5.35, 8.62)	4.771	<0.001
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$) ^a	1.47(1.31, 1.56)	1.48(1.13, 1.92)	0.644	0.519
单核细胞计数($\times 10^9/L$) ^a	0.53(0.45, 0.59)	0.62(0.45, 0.73)	2.524	0.012
血小板计数($\times 10^9/L$) ^a	188.0(155.6, 206.5)	204.0(163.0, 235.6)	2.498	0.013
血肌酐($\mu\text{mol/L}$) ^a	88.30(67.00, 117.3)	85.49(69.38, 109.4)	0.002	0.998
ALT(u/L) ^a	19.01(15.09, 22.08)	38.68(22.00, 54.10)	6.632	<0.001
AST(u/L) ^a	42.82(30.44, 48.49)	93.24(30.10, 131.4)	4.633	<0.001
空腹血糖(mmol/L) ^a	6.34(5.11, 8.12)	7.73(5.91, 9.48)	3.045	0.002
总胆固醇(mmol/L) ^a	3.61(2.92, 4.31)	4.37(3.61, 4.91)	3.873	<0.001
TG(mmol/L) ^a	1.30(0.68, 1.86)	1.60(1.17, 2.07)	3.500	<0.001
LDL-C(mmol/L) ^a	2.10(1.57, 2.42)	2.94(2.26, 3.46)	6.338	<0.001
HDL-C(mmol/L) ^a	1.11(0.79, 1.27)	1.10(0.92, 1.24)	0.682	0.495
C 反应蛋白(g/L) ^a	5.54(1.58, 8.40)	6.00(1.10, 13.67)	1.404	0.160
EF(%) ^a	58.55(55.68, 61.24)	55(47.00, 59.00)	4.351	<0.001
Gensini 积分 ^a	4.32(0.00, 6.36)	46.00(34.00, 66.50)	11.264	<0.001
LHR ^a	1.88(1.81, 1.99)	2.57(2.24, 3.05)	7.220	<0.001

注:^a为 $M(Q_L, Q_U)$ 。

2.2 分析影响冠心病的因素 将冠脉正常组与冠心病组之间比较 $P < 0.2$ 的因素纳入单因素 Logistic 回归分析,结果显示吸烟、TG、白细胞计数、LDL-C、中性粒细胞计数、总胆固醇、单核细胞计数、ALT、AST、高血压、血小板计数、C 反应蛋白、LHR 是冠心病的危险因素($OR = 1.021 \sim 6.055, P < 0.05$)。将单因素 Logistic 回归分析有统计学意义($P < 0.05$)的因素纳入多因素 Logistic 二元回归分析,结果显示, LHR 与 LDL-C 的方差膨胀因子 > 10 , 考虑本研究主要研究 LHR, 故去除 LDL-C, 将 TG、白细胞计数、中性粒细胞计数、总胆固醇、单核细胞计数、ALT、AST、血小板计数、C 反应蛋白、LHR 纳入多因素 Logistic 二元回归模型, 结果显示, LHR ($OR = 3.522, 95\%CI: 1.965 \sim$

$6.312, P < 0.01$), ALT ($OR = 1.076, 95\%CI: 1.043 \sim 1.111, P < 0.01$) 是冠心病的独立危险因素。模型预测正确率的 Kappa 系数为 0.071, 说明预测模型准确性较高。模型区分度检验分析显示, 预测模型 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.866(95%CI: 0.817~0.917, $P < 0.01$), AUC > 0.75 , 提示该预测模型具有较好的区分度(图 1A)。

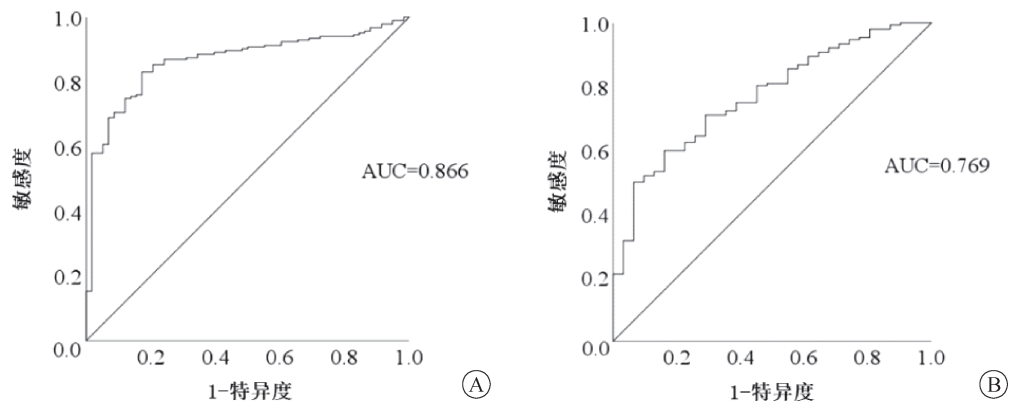
2.3 分析影响冠心病严重程度的因素 将重度病变组与轻度病变组之间比较 $P < 0.2$ 的因素纳入单因素 Logistic 回归分析, 显示年龄、TG、LDL-C、单核细胞计数、LHR 是重度冠脉病变的危险因素($OR = 1.042 \sim 13.420, P < 0.05$)。将单因素 Logistic 回归分析有统计学意义($P < 0.05$)的因素纳入到多因素 Logistic 二元

回归分析,结果提示,LHR 与 LDL-C 的方差膨胀因子>10,因为本研究主要研究 LHR,故去除 LDL-C,将年龄、TG、单核细胞计数、LHR 纳入多因素 Logistic 二元回归模型,结果表明,年龄 ($OR = 1.053, 95\% CI: 1.013 \sim 1.094, P < 0.01$),单核细胞计数 ($OR = 11.411, 95\% CI: 1.641 \sim 79.372, P < 0.05$),LHR ($OR = 2.716, 95\% CI: 1.462 \sim 5.044, P < 0.01$) 是严重冠脉病变的独立危险因素。模型预测正确率的 Kappa 系数为 0.089,说明预测模型准确性较高。模型区分度检验提示模型的 AUC 为 0.769 ($95\% CI: 0.687 \sim 0.852, P < 0.01$), $AUC > 0.75$,说明该预测模型具有较好的区分度(图 1B)。

2.4 分析 LHR 和 Gensini 积分的关系 采用 Spearman 相关性分析全部 241 例患者的 LHR 与 Gensini 积分之间的关系,结果显示 LHR 与 Gensini 积分之间呈正相关关系($r = 0.462, P < 0.01$)。

2.5 分析 LHR、LDL-C 和 HDL-C 对冠心病及冠脉病变严重程度的预测价值 ROC 曲线分析结果表明,LHR 取临界值 1.954 时,对冠心病预测的特异度为 0.759,灵敏度为 0.863,LHR 的 AUC 值(0.815) 大于 LDL-C(0.776) 及 HDL-C(0.530),LHR 对冠心病预测效能最高(图 2A)。当 LHR 取临界值 2.339 时,对重度冠心病预测的灵敏度为 0.750,特异度为 0.798,其 AUC 值(0.805) 大于 LDL-C(0.760) 及 HDL-C(0.511),LHR 对重度冠心病预测效能最高(图 2B)。

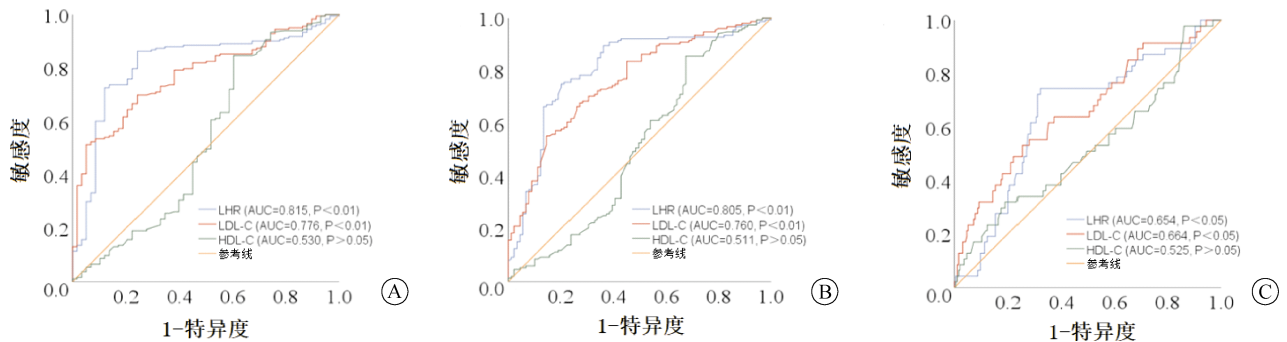
2.6 血管病变支数与 LHR、LDL-C 和 HDL-C 的关系 Spearman 相关性分析结果显示,冠脉病变支数与 LHR 呈正相关($r = 0.499, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果表明,当 LHR 取临界值 2.557 时,对冠脉病变 ≥ 3 支的预测灵敏度为 0.745,特异度为 0.680,其 AUC 值(0.654) 大于 HDL-C (0.525),LHR 对冠脉 ≥ 3 支病变的预测价值较高(图 2C)。



注:A 为冠心病的 ROC; B 为冠心病重度病变的 ROC。

图 1 多因素 Logistic 二元回归模型对冠心病及冠脉严重病变影响因素的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of multivariate Logistic binary regression model on the influencing factors of coronary heart disease and severe coronary lesions



注:A 为 LHR、LDL-C、HDL-C 预测冠心病的 ROC; B 为 LHR、LDL-C、HDL-C 预测冠心病重度病变的 ROC; C 为 LHR、LDL-C、HDL-C 预测冠脉病变 ≥ 3 支的 ROC。

图 2 LHR、LDL-C、HDL-C 对冠心病、冠心病重度病变、冠脉病变 ≥ 3 支预测效能的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of the predictive efficacy of LHR, LDL-C and HDL-C for coronary heart disease, severe coronary heart disease, and coronary artery disease ≥ 3 vessels

3 讨论

冠脉病变的程度与动脉粥样硬化斑块的大小、负荷、性质、部位等密切相关。本研究主要探讨 LHR 与冠脉病变程度的相关性; Nicholls 等^[6]证明, LHR > 2.0 与斑块进展相关(斑块体积百分比增加 1.2%), 而 < 1.5 与斑块消退显著相关(斑块体积百分比减少 0.3%)。本研究结果与其相符, 多因素 Logistic 二元回归分析结果表明, LHR 是冠心病及严重冠心病的独立危险因素, 且该预测模型具有较高的准确性及区分度。Spearman 相关性分析显示, LHR 与 Gensini 积分、冠脉病变血管支数成正相关关系, 提示 LHR 值越高, Gensini 积分越高, 冠脉严重病变及多支病变的可能性越大。ROC 曲线分析结果也同样支持 LHR 对冠心病、重度冠脉病变预测价值优于 HDL-C、LDL-C; 对多支冠脉病变的预测价值优于 HDL-C。

血脂异常和慢性炎症是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要病理生理学的基础, 两者均参与了动脉粥样硬化的过程; LDL 颗粒中胆固醇含量约 50%^[7], 体内 LDL 主要是由极低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白中的 TG 经脂酶水解后产生, 能够将胆固醇运输到外周组织中, 如果血液中的总胆固醇、LDL 浓度升高, 更多的 LDL 将进入血管内皮细胞, 并在血管内皮细胞中被氧化修饰后生成氧化性 LDL, 而血液中炎症细胞具有趋化吞噬功能, 能够吞噬氧化性 LDL 转化为泡沫细胞, 进而形成动脉粥样斑块的脂质核心。研究显示 LDL 在动脉血管壁内的过度聚集及其诱发的免疫炎症反应, 是动脉粥样硬化发生发展的起始环节, 也是动脉粥样硬化斑块破裂形成血栓的主要原因^[8]。同时 LDL-C 的浓度降低与总死亡率和心血管死亡率的降低密切相关^[9]。既往流行病学资料显示, LDL-C 每降低 1.0 mmol/L, 心血管疾病死亡率和非致死性心肌梗死就会相应降低 20%~25%^[10]。

HDL 来源于肝和小肠, 能够将外周组织中的胆固醇逆向转运到肝脏中进行分解, 促进外周组织细胞内胆固醇的清除; 有研究表明, 健康个体的 HDL 可以刺激内皮型一氧化氮的产生, 减少内皮活性氧, 预防内皮细胞炎症反应, 改善内皮功能的作用^[11]。同时 HDL 还可以阻止 LDL 的氧化及帮助胆固醇流出巨噬细胞, 防止其转变为泡沫细胞, 并防止血小板迁移和聚集到斑块部位, 从而发挥抗动脉粥样硬化作用^[12]。因此, 血浆 HDL-C 浓度与冠心病呈负相关关系^[13]。目前临床上降脂治疗主要以降低 LDL-C 为根本目标; 但即使 LDL-C 降至目标值后患者仍然有发生心

血管事件的可能性, 考虑主要与血脂异常引起的血管残留风险有关^[14]。LHR 值涉及到 LDL 和 HDL 两个指标, 能够更好的反映机体血脂代谢情况; 既往研究也发现, LHR 可以作为急性冠脉综合征患者介入治疗术后 1 年内主要心血管不良事件的预测因子和肥胖成人颈动脉斑块的风险增加有关^[15], 不同血脂指标之间的比值可作为预测心血管事件的替代方案之一^[16-17]。

综上所述, LHR 对冠脉病变的严重程度及多支弥漫性血管病变有一定的预测价值, 且其预测价值优于传统的 LDL-C、HDL-C, 可为临床医生提供一个新的视角去尽早识别出冠脉高危病变的患者, 以为其选择最佳的治疗方案, 降低心血管事件发生的风险。本研究的不足之处: (1) 仅为单中心的回顾性研究, 样本数量偏少, 对入选的患者进行了筛选, 数据可能有偏倚; (2) 未行长期随访及动态观察 LHR 的变化, 对患者远期预后、有无新的心血管事件发生不了解。

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 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health. Report on cardiovascular health and diseases burden in China: an updated summary of 2020[J]. Chin Circ J, 2021, 36(6): 521-545.
- [2] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 143(8): e254-e743.
- [3] 杨芬, 苏冠华, 程翔. 干预低密度脂蛋白胆固醇是动脉粥样硬化性心血管病防治的根本措施[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(6): 638-642.
Yang F, Su GH, Cheng X. Management of low-density lipoprotein cholesterol is fundamental for prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Chin J Cardiol, 2021, 49(6): 638-642.
- [4] Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) [J]. J Am Coll Cardiol, 1993, 22(7): 2033-2054.
- [5] Alan B, Akpolat V, Aktan A, et al. Relationship between osteopenic syndrome and severity of coronary artery disease detected with coronary angiography and Gensini score in men[J]. Clin Interv Aging, 2016, 11: 377-382.
- [6] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis[J]. JAMA, 2007, 297(5): 499-508.

(下转第 774 页)

- J,2015,3(2):136-145.
- [10] Lebwohl B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(3):169-175.
- [11] Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue[J]. *Science*, 2002, 297(5590):2275-2279.
- [12] Kivelä L, Caminero A, Leffler DA, et al. Current and emerging therapies for coeliac disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3):181-195.
- [13] di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease[J]. *Gut*, 2006, 55(4):469-477.
- [14] Vogel FR. Improving vaccine performance with adjuvants[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30(Suppl 3):S266-S270.
- [15] Koh YT, Higgins SA, Weber JS, et al. Immunological consequences of using three different clinical/laboratory techniques of emulsifying peptide-based vaccines in incomplete Freund's adjuvant[J]. *J Transl Med*, 2006, 4:42.
- [16] Dietrich FM. The immune response of c57bl-6 mice to protein antigens incorporated into Freund's incomplete adjuvant[J]. *Pathol Microbiol (Basel)*, 1964, 27:1025-1034.
- [17] Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. *In vivo* targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies[J]. *Gut*, 2004, 53(5):641-648.
- [18] Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(4 Suppl 1):S10-S18.
- [19] Koning F. Pathophysiology of celiac disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(Suppl 1):S1-S4.
- [20] Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment [J]. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(4):219-231.
- [21] Masaebi F, Azizmohammad Looha M, Rostami-Nejad M, et al. The predictive value of serum cytokines for distinguishing celiac disease from non-celiac gluten sensitivity and healthy subjects[J]. *Iran Biomed J*, 2020, 24(6):340-346.
- [22] Sulic AM, Kurppa K, Rauhavirta T, et al. Transglutaminase as a therapeutic target for celiac disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(3):335-348.

收稿日期:2022-03-23 编辑:叶小舟

(上接第 769 页)

- [7] 《中国循环杂志》编辑部.《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》补充说明[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(1):53. Editorial Department of Chin Circ J. Chinese Adult Dyslipidemia Prevention and Treatment Guidelines (2016 Revised Edition) [J]. *Chin Circ J*, 2017, 32(1):53.
- [8] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32):2459-2472.
- [9] Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2018, 319(15):1566-1579.
- [10] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753):1670-1681.
- [11] Tziomalos K, Katrini K, Papagianni M, et al. Impaired antioxidative activity of high-density lipoprotein is associated with more severe acute ischemic stroke[J]. *Metabolism*, 2019, 98:49-52.
- [12] Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5245308.
- [13] Barbalho SM, Tofano RJ, de Oliveira MB, et al. HDL-C and non-HDL-C levels are associated with anthropometric and biochemical parameters[J]. *J Vasc Bras*, 2019, 18:e20180109.
- [14] Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana SD, et al. Prognostic significance of major lipids in patients with acute ischemic stroke [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2):395-400.
- [15] Zhao Q, Liu F, Wang YH, et al. LDL-C: HDL-C ratio and common carotid plaque in Xinjiang Uyghur obese adults: a cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10):e022757.
- [16] Cappelletti A, Astore D, Godino C, et al. Relationship between Syntax Score and prognostic localization of coronary artery lesions with conventional risk factors, plasma profile markers, and carotid atherosclerosis (CAPP Study 2) [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 257:306-311.
- [17] Zhang XX, Wei M, Shang LX, et al. LDL-C/HDL-C is associated with ischaemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a case-control study [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):217.

收稿日期:2022-02-18 修回日期:2022-03-07 编辑:石嘉莹