

## 非高密度脂蛋白胆固醇可以替代低密度脂蛋白胆固醇吗?

于洋杰 谢坤 高秀芳 施海明 李勇

(复旦大学附属华山医院心内科, 上海 200040)

**【摘要】** 非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)等于总胆固醇减去高密度脂蛋白胆固醇。流行病学研究认为,在糖尿病、甘油三酯过高和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)过低的人群中,non-HDL-C 比 LDL-C 更能反映动脉粥样硬化性心血管疾病的发病风险,预测能力更强。对于动脉粥样硬化性心血管疾病患者,non-HDL-C 的目标值已被写入欧美血脂指南和中国胆固醇教育计划专家建议,但关于 non-HDL-C 能否完全替代 LDL-C 目前尚无定论。现简述近年来 non-HDL-C 相关研究进展,并将 non-HDL-C 与 LDL-C 进行比较,从而明确 non-HDL-C 的临床价值。

**【关键词】** 非高密度脂蛋白胆固醇;低密度脂蛋白胆固醇;动脉粥样硬化;心血管疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.004

## Can LDL-C be Replaced by non-HDL-C?

YU Yangjie, XIE Kun, GAO Xiufang, SHI Haiming, LI Yong

(Department of Cardiology, Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** Non-high-density lipoprotein cholesterol(non-HDL-C) equals to total cholesterol minus high-density lipoprotein cholesterol. Numerous epidemiological studies have shown that non-HDL-C is a better predictor of the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, compared with low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) in patients with diabetes, high triglyceride or low LDL-C. Recently, non-HDL-C has been recognized as a target marker in the treatment of patients with dyslipidemia in European and American Guidelines as well as Expert advice on Cholesterol Education Program in China. However, whether LDL-C could be replaced by non-HDL-C remains controversial. In this review, we will summarize the most recent studies of non-HDL-C, and review the clinical value of non-HDL-C.

**【Key words】** Non-high-density lipoprotein cholesterol; Low-density lipoprotein cholesterol; Atherosclerosis; Cardiovascular diseases

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是目前全球人口死亡最主要的原因之一<sup>[1]</sup>,动脉粥样硬化的危险因素包括血脂异常、高血压、糖尿病和吸烟等。在众多危险因素中,控制低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是目前抑制动脉粥样硬化最为有效的手段。预测 ASCVD 风险时,LDL-C 是目前临床上最为关注的血脂指标。然而,2015 年《新英格兰医学期刊》的一项研究显示,患者因急性冠脉综合征服用辛伐他汀和依折麦布后,LDL-C 降低到 1.4 mmol/L,32.7% 的患者 6 年内仍然发生心血管事件<sup>[2]</sup>,因此需寻找 LDL-C 之外的 ASCVD 危险因素。2001 年美国国家胆固醇教育计划(The National Cholesterol Education Program, NCEP)首次提出非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)这一概念<sup>[3]</sup>,非高密度脂蛋白是一个计算值,它等于总胆固醇

(total cholesterol, TC)减去高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C),在临床上可轻易地通过计算得到。non-HDL-C 相当于乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]和其他脂蛋白微粒的总和,因此很可能比 LDL-C 更好地预测 ASCVD 风险。近十年来的众多研究及指南也在逐渐推崇使用 non-HDL-C 来预测心血管风险<sup>[4-5]</sup>。现简述近年来 non-HDL-C 的相关研究进展,并将 non-HDL-C 与 LDL-C 进行比较,从而明确 non-HDL-C 的临床价值。

### 1 从组成成分来看 non-HDL-C 和 LDL-C

non-HDL-C 相当于乳糜微粒、极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白、低密度脂蛋白、Lp(a)和其他脂蛋白微粒的总和。目前认为载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)B 累积暴露量与粥样硬化斑块总负荷成正比,而极低密度脂蛋白、中间密度脂蛋白、低密度脂蛋白和 Lp(a)每

个微粒都包含了 ApoB 的成分。但因为许多临床中心无法测量 ApoB,所以临床实践中,人们通常使用 non-HDL-C 来代替 ApoB 的测量值。ApoB 是所有促动脉粥样硬化的脂蛋白的基本结构<sup>[6]</sup>,所有包含 ApoB 的脂蛋白,只要直径<70 nm,都能跨过内皮屏障。在内皮功能异常时,它们会被困在内皮局部,并激发复杂的病理生理过程,最终导致脂质沉积,这就是动脉硬化的启动过程<sup>[7]</sup>。因此 ApoB 的测量值可代表循环中促动脉粥样硬化的微粒数<sup>[8]</sup>,可用来预测 ASCVD 风险。其次,除 ApoB 外,non-HDL-C 还包括了所有富含甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白,它们也有一定的促动脉粥样硬化作用<sup>[9]</sup>。再次, Lp(a) 也包含在 non-HDL-C 中, Lp(a) 的主要成分 Apo(a) 不仅具有促动脉粥样硬化作用,还具有抗纤溶作用和促炎作用<sup>[10]</sup>。Apo(a) 的这些作用也与 ASCVD 的发展过程密切相关。non-HDL-C 将所有具有促动脉粥样硬化作用的脂蛋白成分都纳入考量,因此从病理生理学角度, non-HDL-C 的预测效应理应收比 LDL-C 更强。

## 2 从计算公式来看 non-HDL-C 和 LDL-C

non-HDL-C 的计算公式为“TC-HDL-C”,而 LDL-C 的计算公式为“(TC-HDL-C-TG/2.2) mmol/L”(Friedewald 公式)。临床上多数情况下, LDL-C 通常使用 Friedewald 公式计算得出,而不是直接测量。由此可见, LDL-C 的取值与 TG 密切相关。正常取值范围的 TG 下,该公式能很好地估算出 LDL-C。然而在 TG>4.5 mmol/L 时,计算得出的 LDL-C 与真实值差距很大<sup>[11-12]</sup>。当然,也有研究表明,直接测量得到的 LDL-C 在 TG 升高时也会出现误差,从而错误地估计 ASCVD 风险<sup>[13]</sup>。

而 non-HDL-C 的计算公式为“TC-HDL-C”,表面上看, non-HDL-C 不会像 LDL-C 一样受到 TG 的影响而出现计算误差。但实际上, non-HDL-C 中也包含了富含 TG 的脂蛋白,它们的促动脉粥样硬化能力并没有 LDL-C 那么强<sup>[14]</sup>。随着 TG 的升高,会将更多的促动脉粥样硬化能力弱于 LDL-C 的脂蛋白当作 LDL-C 来计算,因此 non-HDL-C 与 LDL-C 一样会受 TG 的影响。在 TG 升高的情况下, non-HDL-C 会高估 LDL-C 的风险。

HDL-C 的降低同样会增加 ASCVD 的风险,因此如 non-HDL-C 增加, ASCVD 风险毫无疑问也会进一步增加。然而近年的研究发现, TC 和 HDL-C 与 ASCVD 风险的关系并不是完全的线性相关。2017 年, Hubacek 等<sup>[15]</sup>对 3 个中心共计 3 838 个病例进行了研究,他们发现并不是 TC 越高, ASCVD 风险越高。2019 年, Kwon 等<sup>[16]</sup>的研究( $n=503\ 340$ )则发现 TC 与

ASCVD 风险并不是线性相关的——对于所纳入的 ASCVD 患者, TC 在 4.6~5.1 mmol/L 时,其死亡率最低。除此之外, HDL-C 也有与 TC 类似的发现。2020 年, Zhong 等<sup>[17]</sup>汇总分析了与 HDL-C 相关的 37 个研究,其中涉及 3 524 505 例患者。他们的分析指出, HDL-C 过高或过低均会增加全因死亡风险,而 HDL-C 为 1.4~1.5 mmol/L 时,全因死亡风险最低。这些最新的流行病学研究表明, HDL-C 和 TC 均与 ASCVD 风险呈 U 型相关,虽然其病理生理机制尚未研究透彻,但 non-HDL-C 作为“TC-HDL-C”的计算结果,其与 ASCVD 风险之间的关系有待进一步论证。

## 3 从流行病学角度来看 non-HDL-C 和 LDL-C

### 3.1 LDL-C 对 ASCVD 的预测作用

自 2010 年以来, CTT 研究通过 meta 分析论证了 LDL-C 绝对值的下降将带来显著的 ASCVD 终点事件的下降,随后 IMPROVE-IT、FOURIER 和 ODYSSEY OUTCOMES 研究分别证实, LDL-C 绝对值的下降会带来 ASCVD 终点事件下降的获益<sup>[2,18-19]</sup>。由此笔者得出“胆固醇法则”:即 LDL-C 每下降 1 mmol/L, 终点事件必将减少 21%, 因此 LDL-C 对于 ASCVD 的预测作用毋庸置疑。

### 3.2 正常人群中 non-HDL-C 比 LDL-C 能更全面地预测 ASCVD 风险

non-HDL-C 也能预测 ASCVD 风险, 2019 年 *The Lancet* 杂志上的一项大型研究( $n=398\ 864$ )证实, non-HDL-C 与长期 ASCVD 风险强烈相关<sup>[20]</sup>, 但 non-HDL-C 是否比 LDL-C 的预测效应更全面呢? 既往的研究认为 non-HDL-C 比 LDL-C 能更好地预测 ASCVD, 尤其是对 LDL-C<2.6 mmol/L 的患者, non-HDL-C 的预测意义更加显著<sup>[21-23]</sup>。近年的研究也进一步印证了上述结论。Framingham 研究中( $n=5\ 794$ ), 控制了 LDL-C 后, ASCVD 风险随 non-HDL-C 升高而增加。而控制了 non-HDL-C 后, LDL-C 升高并不会引起 ASCVD 的风险增加<sup>[24]</sup>。2014 年 *Circulation* 杂志上的一项研究对 27 533 例女性进行了一项平均随访时间为 17.2 年的研究<sup>[25]</sup>, 在他们的研究中, 对于 LDL-C 小于中位数的女性患者, non-HDL-C 大于中位数的患者 ASCVD 风险会增加 1.92 倍(修正年龄因素后,  $HR\ 2.92, 95\%\ CI\ 2.33\sim3.67$ )。2017 年, Wongcharoen 等<sup>[26]</sup>对发生过急性心肌梗死的 868 例患者进行了一项回顾性研究, 该研究的随访时间平均为 2.6 年。他们发现, 与 non-HDL-C<2.6 mmol/L 的人群相比, non-HDL-C>3.4 mmol/L 的人群主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率更高( $HR\ 3.15, 95\%\ CI\ 1.46\sim6.80, P=0.003$ )。而与 LDL-C<1.8 mmol/L 的人群相比, LDL-C>

2.6 mmol/L 的人群 MACE 发生率却更低 ( $HR$  0.42, 95%  $CI$  0.18 ~ 0.98,  $P=0.046$ )。因此在该研究中, non-HDL-C 可预测既往发生过急性心肌梗死的患者随后发生 MACE 的风险, 而 LDL-C 不能反映该风险。因此, 从这些研究的结果来看, non-HDL-C 比 LDL-C 的预测能力更全面。上述研究均提示 non-HDL-C 在预测 ASCVD 风险时或优于 LDL-C。

### 3.3 2 型糖尿病患者中 non-HDL-C 预测 ASCVD 风险的能力更强

在糖尿病患者中, non-HDL-C 对 ASCVD 风险的预测能力也较 LDL-C 更全面。糖尿病患者比正常人更容易发生脂代谢紊乱, 因此在糖尿病患者中更容易发现 non-HDL-C 升高的情况<sup>[27-28]</sup>。糖尿病患者的 LDL-C 和 non-HDL-C 不一致的概率也比正常人高。Modi 等<sup>[29]</sup>的研究 ( $n=769$ ) 发现, 2 型糖尿病患者中有 383 例 (49.8%) LDL-C 升高, 有 418 例 (54.4%) non-HDL-C 升高。而在 LDL-C 升高的人群中, 有 90.3% 的人 non-HDL-C 升高; 在 non-HDL-C 升高的人群中, 有 83% 的人 LDL-C 升高, 这种不一致通常发生在  $TG > 1.7$  mmol/L 时。此时只测量 LDL-C 会低估心血管风险。Zeng 等<sup>[30]</sup>对 1 194 例 2 型糖尿病患者的研究表明, 在行 PCI 后, 糖尿病控制不佳的患者中 ( $HbA1c \geq 7\%$ ), non-HDL-C 升高与围手术期心肌损伤风险增加相关, 而 LDL-C 与之无明显相关性。non-HDL-C  $\geq 3.4$  mmol/L 的患者比 non-HDL-C  $< 2.6$  mmol/L 的患者 ASCVD 风险明显增加。因此在糖尿病患者中, non-HDL-C 的预测作用明显优于 LDL-C。

### 3.4 non-HDL-C 对不同性别的患者预测效能不同, 但目前尚无定论

non-HDL-C 在不同性别中均可预测 ASCVD 风险, 但预测效能可能不同, 这与 HDL-C 的正常值范围在男性和女性中的差别有关。2017 年, Liu 等<sup>[31]</sup>进行了一项 meta 分析, 纳入了 9 个独立的前瞻性研究, 共计 448 732 例患者。他们发现 non-HDL-C 基线水平高的患者相对风险增大 ( $RR$  1.79, 95%  $CI$  1.68 ~ 1.91)。对于男性, non-HDL-C 基线水平对相对风险的影响更大 ( $HR$  1.98, 95%  $CI$  1.70 ~ 2.30), 而对于女性, 相对风险则略小于男性 ( $HR$  1.63, 95%  $CI$  1.35 ~ 1.96)。2019 年, Cao 等<sup>[32]</sup>进行了一项 meta 分析 ( $n=156\ 381$ ), 最终纳入 13 项研究, 发现 non-HDL-C 基线水平高的患者比低的患者相对风险更高 ( $RR$  1.59, 95%  $CI$  1.46 ~ 1.72), 在男性中相对风险 ( $RR$  1.98, 95%  $CI$  1.70 ~ 2.30) 比女性中的相对风险 ( $RR$  1.63, 95%  $CI$  1.35 ~ 1.96) 更高。上述两项研究均认为 non-HDL-C 对男性的 ASCVD 风险贡献更大, 但近年也有不同的声音。ATTICA 研究 ( $n=2\ 020$ ) 是一项

随访时间为 10 年的前瞻性研究<sup>[33]</sup>, 2020 年, Kouvari 等对该研究的数据进行分析后发现, 对于整个研究人群, non-HDL-C 可预测 ASCVD 风险 ( $HR$  1.10, 95%  $CI$  1.00 ~ 1.21)。对于男性, non-HDL-C  $> 4.8$  mmol/L 的患者 ASCVD 相对风险会陡增, 而对于女性, non-HDL-C  $> 3.8$  mmol/L 的患者 ASCVD 相对风险即开始陡增。因此该文章指出, 对于女性, 可能更应关注 non-HDL-C 而不是 LDL-C。在这个研究中, LDL-C 与 ASCVD 的风险仅在男性人群中呈现相关。因此, 根据目前的研究结果, non-HDL-C 在男性和女性中均可预测 ASCVD 风险, 但在何种性别中预测效能更强, 以及风险预测的阈值该如何确定仍需未来的研究阐明。

### 4 从治疗角度来看 non-HDL-C 和 LDL-C

各大观察性研究已证明, non-HDL-C 越低, 心血管疾病发病风险越低<sup>[34]</sup>, 那么从治疗的角度来看, 降低 non-HDL-C 是否能为患者带来获益呢? 因此临床上现有的针对 LDL-C 的药物, 如他汀类药物和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂等, 均有降低 non-HDL-C 的作用。值得一提的是, 他汀类药物也具有一定的降低 TG 和提高 HDL-C 的作用, 而 PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 的同时还能降低 25% ~ 30% 的 Lp(a)<sup>[35]</sup>。从这个角度来看, 他汀类药物和 PCSK9 抑制剂也是针对 non-HDL-C 的药物。除此之外, 具有升高 HDL-C 和降低 LDL-C 作用的胆固醇酯转移蛋白抑制剂 anacetrapib 也可有效地降低 non-HDL-C。2017 年, REVEAL-HPS3 研究 ( $n=30\ 449$ ) 结果表明, 对 LDL-C 达标的患者应用 anacetrapib 后, 患者的 MACE 下降幅度与 non-HDL-C 下降比例明显相关<sup>[36]</sup>, 并且 non-HDL-C 降低幅度和 MACE 降低的对应关系与既往他汀类药物相关的 meta 分析的研究结果完全一致<sup>[37]</sup>。主要降低 TG 的药物也具有降低 non-HDL-C 的作用, 并且这类药物很可能是通过降低 non-HDL-C 的途径来降低 ASCVD 风险。di Angelantonio 等<sup>[38]</sup>发现, TG 与心血管风险的相关性在使用 non-HDL-C 校正结果后便消失。Silverman 等<sup>[39]</sup>也在 2016 年发表的一篇文章中提到, 使用贝特类药物降低 TG 后, 患者心血管疾病风险会降低, 但这种心血管风险的降低与 non-HDL-C 的降低相关性更高。因此, 降低 non-HDL-C 的确可为患者带来获益, 并且与 LDL-C 相比, non-HDL-C 与 ASCVD 风险相关性更高。当然, 谈到 non-HDL-C 对 ASCVD 患者预后的影响, 很难避开 2019 年发表的 REDUCE-IT 研究 ( $n=8\ 179$ )<sup>[40]</sup>, 它是首个干预 TG 后对预后产生显著影响的药物。Icosapent ethyl 是一种可降低 TG 的高纯度二十碳五烯酸乙酯。REDUCE-IT 研究发现, 每日服

用 4 g 的 Icosapent ethyl 组患者 TG 降低了 18%, 同时相对于安慰剂组, MACE 发生率降低了 25%。但作者在分析中提到, 该研究的 MACE 的降幅很难单纯使用 TG 的降低幅度来解释, non-HDL-C 或 LDL-C 同样无法很好地解释。也许 Icosapent ethyl 相关的 MACE 降低还有血脂以外的因素参与其中, 这有待未来研究来阐明。

## 5 从指南来看 non-HDL-C 和 LDL-C

截至目前, 美国和欧洲的血脂指南仍将 LDL-C 作为血脂控制的首要目标, 而将 non-HDL-C 作为次要目标。2014 年的美国国家脂质协会指南和 2016 年的欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会指南推荐使用 LDL-C < 1.8 mmol/L 或 non-HDL-C < 2.6 mmol/L 作为心血管风险极高危患者的理想目标<sup>[41-42]</sup>。最新的 2019 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会指南进一步对 LDL-C 和 non-HDL-C 的目标值进行了调整。对心血管风险极高危患者, 推荐 LDL-C < 1.4 mmol/L (或 LDL-C 降低幅度 > 50%) 作为首要目标, non-HDL-C < 2.2 mmol/L 作为次要目标<sup>[11]</sup>。值得注意的是, 本次指南中明确提出对糖尿病、TG 非常高和 LDL-C 非常低的患者, 应常规测量 non-HDL-C 来进行风险评估。由此可见 non-HDL-C 的地位相较于既往的指南有明显的提高。

## 6 小结

随着人们生活水平的提高, ASCVD 患病率和病死率逐年上升, 对患者的生存质量造成了严重的影响, 因此预防 ASCVD 显得十分重要, 能早期识别高危人群并进行干预是一项非常重要的任务。目前临床上主要使用 LDL-C 这一指标来预测 ASCVD 风险, 然而即使通过各种干预手段, 使 LDL-C 达到指南中推荐的 1.4 mmol/L<sup>[11]</sup>, 部分患者仍会发生 ASCVD。因此不得不寻求更好的指标来控制 ASCVD 的残余风险, non-HDL-C 即是众多预测指标之一。大量的流行病学证据表明, 在糖尿病、TG 过高或 LDL-C 过低的人群中, non-HDL-C 比 LDL-C 更具预测价值。因此, 对于这类患者, 在关注 LDL-C 的同时, 也应当关注 non-HDL-C; 而对于常规患者, 或许仍应将关注点放在 LDL-C 上。

## 参考文献

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [2] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387-2397.
- [3] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And

- Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [4] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1345-1361.
- [5] Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [6] Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS. Should apolipoprotein B replace LDL cholesterol as therapeutic targets are lowered? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(4): 359-366.
- [7] Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(5): 473-483.
- [8] Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(3): 407-419.
- [9] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2011, 123(20): 2292-2333.
- [10] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [11] 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.
- [12] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints—A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [J]. *Clin Chem*, 2016, 62(7): 930-946.
- [13] Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 83-90.
- [14] Sun CJ, McCudden C, Brisson D, et al. Calculated non-HDL cholesterol includes cholesterol in larger triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemia [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 4(1): bvz010.
- [15] Hubacek JA, Stanek V, Gebauerova M, et al. Traditional risk factors of acute coronary syndrome in four different male populations—total cholesterol value does not seem to be relevant risk factor [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(suppl 1): S121-S128.
- [16] Kwon D, Yi J, Ohrr H, et al. Total cholesterol and mortality from ischemic heart disease and overall cardiovascular disease in Korean adults [J]. *Medicine*, 2019, 98(36): e17013.
- [17] Zhong G, Huang S, Peng Y, et al. HDL-C is associated with mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in a J-shaped dose-response fashion: a pooled analysis of 37 prospective cohort studies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(11): 1187-1203.
- [18] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [19] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [20] Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational

- Cardiovascular Risk Consortium[J]. *Lancet*, 2019, 394(10215): 2173-2183.
- [21] Liu J, Sempos 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(8): 1916-1921.
- [22] 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(1): 35-41.
- [23] 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): 3002-3009.
- [24] Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(10): 1363-1368.
- [25] Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events[J]. *Circulation*, 2014, 129(5): 553-561.
- [26] Wongcharoen W, Sutthiwutthichai S, Gunaparn S, et al. Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol?: a retrospective study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 10.
- [27] Dali-Sahi M, Kachekouche Y, Dennyouni-Medjati N, et al. Non-HDL cholesterol predictive factor of type 2 diabetes in the city of Tlemcen[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 518-521.
- [28] Kumpatla S, Soni A, Narasingan SN, et al. Presence of elevated non-HDL among patients with T2DM with CV events despite of optimal LDL-C—A report from South India[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(3): 378-379.
- [29] Modi KD, Chandwani R, Ahmed I, et al. Discordance between lipid markers used for predicting cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 10(1 suppl): S99-S102.
- [30] Zeng RX, Li XL, Zhang MZ, et al. Non-HDL cholesterol is a better target for predicting periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention in type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 536-543.
- [31] Liu H, Deng X, Peng Y, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 23-28.
- [32] Cao Y, Yan L, Guo N, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in the general population and patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 147: 1-8.
- [33] Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Sex-related differences of the effect of lipoproteins and apolipoproteins on 10-year cardiovascular disease risk; insights from the ATTICA study (2002—2012) [J]. *Molecules*, 2020, 25(7): 1506.
- [34] Saito I, Yamagishi K, Kokubo Y, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke subtypes and coronary heart disease: The Japan Public Health Center-Based Prospective (JPHC) Study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(4): 363-374.
- [35] Shapiro MD, Minnier J, Tavori H, et al. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) lowering in response to PCSK9 inhibition with evolocumab[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(4): e010932.
- [36] Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(13): 1217-1227.
- [37] 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.
- [38] di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2499-2506.
- [39] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1289-1297.
- [40] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [41] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—executive summary[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(5): 473-488.
- [42] Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.

收稿日期: 2020-07-01

## 更正

《心血管病学进展》2020 年第 41 卷第 12 期 1227 页已发表的文章《单细胞测序在心血管系统中的应用》的单位名称由“上海市中山医院心血管病研究所 复旦大学生物医学研究所, 上海 200030”更正为“复旦大学附属中山医院 上海市心血管病研究所 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032”; 通信作者由“潘乐, E-mail: 19211210014@fudan.edu.cn”更正为“龚惠, E-mail: gonghui2005@fudan.edu.cn”, 特此证明。

本刊编辑部