

小而密低密度脂蛋白与心血管疾病的研究进展

梁力元¹, 余强^{2*}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

动脉粥样硬化是引起心血管疾病的主要原因, 降低低密度脂蛋白是针对动脉粥样硬化疾病的关键治疗之一, 其中, 小而密低密度脂蛋白(Small Dense Low-Density Lipoprotein, sdLDL)作为心血管疾病的独立危险因素, 其水平越高, 患心血管疾病的风险越高。这篇综述分析了sdLDL的合成代谢及致动脉粥样硬化机制, sdLDL与心血管相关疾病的联系。同时, 本文还介绍了降低sdLDL的措施, 包括饮食、锻炼、降脂药物, 特别是前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶-9 (PCSK9)抑制剂等。

关键词

小而密低密度脂蛋白, 心血管疾病, PCSK9抑制剂

Research Progress of Small Dense Low-Density Lipoprotein and Cardiovascular Disease

Liyuan Liang¹, Qiang She^{2*}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

Abstract

Atherosclerosis is the main pathogenesis of cardiovascular disease, and lowering Low-Density Li-

*通讯作者。

poprotein (LDL) is one of the key treatments for atherosclerotic disease, among which Small Dense Low-Density Lipoprotein (sdLDL) is an independent risk factor for cardiovascular disease, with its level elevated, the risk of cardiovascular disease higher. This review analyses the anabolic, atherosclerotic mechanisms of sdLDL, the association between sdLDL and cardiovascular-related diseases. Moreover, we also introduce some sdLDL lowering agents, including diet, exercise, lipid-lowering drugs, especially poprotein convertase subtilisin-9 (PCSK9) inhibitors.

Keywords

Small Dense Low-Density Lipoprotein, Cardiovascular Disease, PCSK9 Inhibitors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脂蛋白代谢紊乱是动脉粥样硬化发生和发展的重要危险因素, 中国成年人血脂异常患病率大幅上升。在临床实践中, 减低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平是治疗心血管疾病(CVD)的重要目标之一, 血清中的 LDL 是由不同结构、密度、大小和致动脉硬化程度不同的颗粒构成的混合物, 其中的亚组分之一——小而密低密度脂蛋白(Small Dense LDL, sdLDL)在目前的研究中表明, 可能是最易导致动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的部分[1], 此外, 一些研究也发现 sdLDL 水平异常与糖尿病、肾脏疾病存在联系。因此本文以 sdLDL-C 的代谢和致动脉粥样硬化机制, sdLDL 与冠心病、糖尿病之间的联系, 并回顾涉及降 sdLDL 的传统及新兴治疗方案等方面进行综述。

2. 小而密低密度脂蛋白的基本介绍

sdLDL 是一种特殊类型的 LDL, 其与常规的 LDL 有着显著的区别, 相比于正常 LDL, sdLDL 具有较小的粒径和较高的密度, 同时在结构和功能上也存在着差异, 其大小的减小和密度的增加与冠心病(CHD)风险增加有关[2]。LDL 是一种异质混合物, 目前, 有一系列方法可用于分析 LDL 亚组分和测量 sdLDL 颗粒大小、数量和胆固醇浓度, 最普遍的方法包括超离心法、梯度凝胶电泳法、核磁共振(NMR)光谱法、高效液相色谱法、离子迁移率分析法和均相分析法。第一种分离 LDL 亚组分的方法是超离心法, 通过密度和颗粒直径分离出四个主要的亚组分, LDL I (1.025~1.034 g/ml), LDL II (1.034~1.044 g/ml), LDL III (1.044~1.060 g/ml), LDL IV (>1.060 g/ml), 其中密度大于 1.034 g/ml 的颗粒为 sdLDL [3]。

目前, 一般认为 sdLDL 的产生途径有两种, 且血浆甘油三酯(TG)水平对 sdLDL-C 生成有影响[4]。第一种途径是当肝脏中 TG 含量高时, 肝脏直接分泌极低密度脂蛋白-1 (VLDL-1, 大颗粒, 高 TG 含量)和极低密度脂蛋白-2 (VLDL2, 低 TG 含量), 当肝细胞合成的 TG 水平降低时, 肝脏以分泌 VLDL-1 和 IDL-2 (中间密度脂蛋白 2, 低 TG 含量)。缺乏 TG 的脂蛋白是较大 LDL (LDL I 和 LDL II)的前体, 而富含 TG 的脂蛋白经脂蛋白脂肪酶(LPL)和肝脂肪酶(HL)脱脂后转化为 sdLDL (LDL III 和 LDL IV) [5] [6]。另外一种机制则是血浆中各种脂蛋白之间存在着非常活跃和动态的脂质交换, 并处于一种动态平衡中, 主要原因是由胆固醇脂质转运蛋白参与催化造成。LDL 的总胆固醇(TC)转移到 VLDL 中, VLDL 的 TG 又会转移到 LDL 中, 但 LDL 的总量和合成保持不变。当 LDL 中的 TG 水平升高到一定程度时, LDL 会被肝脂肪酶水解去除 TG, LDL 颗粒变小, TC 含量也随之降低, 从而促进 sdLDL 的形成, 当血浆 TG 浓度超过

1.5 mmol/L 时, 较高的 TG 水平加速了 VLDL 和 LDL 之间的脂质交换, 产生更多的 sdLDL [7]。

3. sdLDL 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是现代社会最常见的疾病之一, 动脉粥样硬化是指动脉壁形成脂质斑片沉积物, 脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的病变基础[8]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的胆固醇是动脉粥样硬化斑块中胆固醇的主要来源, 研究表明, 天然的未经修饰的 LDL 不会导致培养细胞中的脂质积累, 而修饰颗粒, 如氧化、去唾液酸化、糖基化和电负性的 LDL, 则会高度致动脉粥样硬化, sdLDL 被认为是最容易导致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白之一, sdLDL 与动脉粥样硬化的形成和发展密切相关[9]。颈动脉内中膜厚度被认为是动脉粥样硬化疾病的标志物, 已有观察性研究证实, 与 LDL 相比, sdLDL 的升高与颈动脉内中膜厚度进展增厚相关性更强[10]。

sdLDL 导致动脉粥样硬化的特点由其物理和生化特性决定。目前认为与大而正常的 LDL 相比, sdLDL 小颗粒的物理性能更容易渗透到动脉内皮层, 进而在血管壁中沉积[11], 循环时间越长, 形成动脉粥样斑块[12]。由于含有较少的抗氧化维生素, sdLDL 更容易被氧化, 氧化后产生氧化特异性抗原表位, 从而诱发免疫应答和炎症[13]。此外 sdLDL 还能增强内皮损伤促进动脉粥样硬化, sdLDL 在血液中清除缓慢, 加重内皮细胞损伤导致血管壁通透性增加, 血管内单核细胞趋化形成巨噬细胞, 氧化后的 LDL 被吞噬形成泡沫细胞, 从而进一步支持动脉粥样硬化的形成[14]。sdLDL 不仅损伤血管内皮, 还激活纤溶系统, 产生纤溶酶原激活物抑制剂-1 和血栓素 A₂, 从而促进动脉粥样硬化[7]。总之, sdLDL 在动脉粥样硬化进程中发挥多种作用, 其具体作用及发病机制仍需更多的工作和课题来探究。

4. sdLDL 与冠状动脉粥样硬化性心脏病

在缺血性心脏病中, Saleems 等人的研究中, 共纳入了 220 名个体, 包括 120 名健康对照组和 100 名冠心病患者, 采用非概率方便抽样技术, 与健康对照组相比, 冠心病患者血清 sdLDL 水平显著升高[15]。一项来自哥本哈根普通人群的 sdLDL 的研究, 对个体进行心肌梗死和动脉粥样硬化性心血管疾病的随访, 中位随访时间为 3.1 年, 采用多因素调整的 Cox 回归限制三次样条模型检验 sdLDL 与心肌梗死的关系, 中位随访时间为 3.1 年, 在多因素调整样条曲线中, 随着 sdLDL 的升高, 心肌梗死的风险增加[16]。哈佛医学院的一项针对女性的前瞻性病例队列研究表明, 女性 sdLDL 浓度升高与心肌梗死事件密切相关, 且 sdLDL 胆固醇含量对动脉粥样硬化的影响独立于 LDL 和高敏 C 反应蛋白[17]。

在 Higashioka 等人的研究中纳入了 3080 名受试者(1290 名男性和 1790 名女性), 经过平均 8.3 年的随访, 结论显示无论 LDL-C 水平如何, sdLDL 升高都与冠心病的发生有关[18]。Schaefer 等用直接 sdLDL 检测方法观察到 sdLDL 与 CHD 风险的直接关系是递增的, 随着 sdLDL 直接浓度的每四分位数的增加而增加, sdLDL ≥ 50 mg/dL 与 sdLDL < 25 mg/dL 的患者相比, CHD 风险显著增加, 并指出在所有研究对象中, sdLDL-C 升高将使罹患 CHD 的风险比 TG、高敏 c 反应蛋白、脂蛋白(a)等危险因素的升高增加约 50% [19]。在西方国家的一些观察性研究中也报道了类似的结果, 一项包含 4387 名参与者的动脉硬化多种族研究表明, 在正常血糖、非糖尿病参与者中, sdLDL 最高的四分之一人群罹患冠心病风险是其他人群的 2 倍[20]。一项针对中国经皮冠状动脉介入治疗患者的研究也指出, 与 sdLDL 最低的四分位组相比, 最高四分位组患者发生心血管事件的风险更高[21]。Ikezaki 等的研究也表明 sdLDL 的升高与 CHD 发病显著相关, 即使控制了所有标准风险因素, 包括高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇和降脂药物治疗等风险后, sdLDL 的升高仍会增加罹患 CHD 额外风险[22]。以上研究均表明 sdLDL 水平的升高与冠状动脉疾病风险特征具有正相关性。因此, 将 sdLDL 作为潜在的生物标志物用于 CHD 的风险评估工具, 同时需要更多的研究来证明 sdLDL 可作为血脂异常防治的干预靶点, 有助于临床医生制定个体化的预防和治疗策略。

5. sdLDL 与糖尿病

糖尿病是一种慢性疾病,其特征之一是血糖水平的长期升高。研究表明,糖尿病患者往往会伴随有异常的脂质代谢,其中包括血浆中三酰甘油和胆固醇的升高,这种异常血脂水平可能导致 sdLDL 的增加[4]。一些横断面研究显示,中心性肥胖(即高内脏脂肪区)或胰岛素抵抗患者的血清小 LDL 颗粒往往升高,同时大 LDL 颗粒浓度降低[23]。Hoogveen 等的一项纳入了 11,419 名受试者的社区动脉粥样硬化风险研究报道了 sdLDL 水平最高的人群(73%)与最低的人群(23%)相比,代谢综合征患病率显著增加,同时指出血清 sdLDL 水平与更易致动脉粥样硬化的脂质谱密切相关,并发现糖尿病患者的 sdLDL 水平高于非糖尿病患者[24]。Berneis 等的研究表明在新诊断的 2 型糖尿病(T2DM)患者中,即使其 LDL 水平被认为是正常或接近最佳水平,但其 sdLDL 水平仍可能较高,从而增加了动脉粥样硬化和心血管疾病的风险,仅靠评价这类患者 LDL 控制水平不能完全排除其潜在的心血管疾病风险[25]。Hirano 等人报告高 sdLDL 与 c 肽水平呈正相关,高水平的空腹 c 肽反映了由于胰岛素抵抗引起的内源性高胰岛素血症,胰岛素抵抗是 sdLDL 水平的一个强有力的上调因子,同时指出胰岛素强化治疗后 sdLDL 水平下降[26]。因此,在具备可靠的检测条件下,临床上可以考虑将 sdLDL 作为一个新的指标来评估患者的心血管风险,并根据结果适当调整对应的治疗策略,以更好地预防和管理代谢性疾病及心血管疾病。

6. sdLDL 的预防及治疗措施

减少 sdLDL 水平可能有助于改善心血管预后,并且针对 sdLDL 的治疗策略可能成为未来心血管疾病防治的一个重要方向。与 LDL 的治疗相同,其亚组分 sdLDL 的治疗也可通过饮食、运动等生活方式的干预,以及接受充分的传统降脂药物来降低 sdLDL 水平,同时新型降脂药物,如 PCSK9 抑制剂也增加了临床医师降胆固醇的手段。

6.1. 饮食调节

随着生活水平的提高,人们摄取高脂高盐高糖食物的比例越来越高,关于饮食调节 sdLDL 的作用机制目前仍在探索之中, sdLDL 的代谢与机体 TG 水平相关,大量摄入油脂会加重 TG 负荷,从而增加依赖 TG 产生 sdLDL 的途径,一些研究指出豆类、坚果类等植物固醇和可溶性纤维能减少肠道对脂质的同化,增加脂质的消除,降低 sdLDL 水平;甘油三酯、莫那可林和佛手柑能够抑制 HMGCoA 还原酶的酶促作用,并降低致动脉粥样硬化的 sdLDL 水平[27] [28]。牛油果是富含抗氧化剂的不饱和脂肪酸的营养来源,牛油果具有降低 LDL 水平的额外效果,尤其是降低 sdLDL 颗粒[29]。因此合理的饮食调节在高 sdLDL 水平人群的健康管理中十分重要,在降脂药物的基础上增加这类人群的心血管获益。

6.2. 体育锻炼

Medlow 等的干预研究表明,在年轻人和老年人中,中等强度运动 24 小时后, sdLDL 亚组分的氧化增加,可以降低 sdLDL 的浓度[30]。Kotani 等人在一项为期 6 个月的干预研究中,纳入了 30 名高血脂患者,证实适度的体育活动对 LDL 颗粒大小的调节和氧化应激状态具有良好影响,在经过适度体育运动干预后的患者中,低密度脂蛋白平均粒径显著大于干预前的评价,表明 sdLDL 浓度降低[31]。Dutheil 等人的研究招募了 100 名受试者,在为期三周的居家锻炼中,通过高运动量(15~20 小时/周),限制性饮食(500 kcal/天)和健康教育的干预,三周后,受试者 sdLDL 浓度显著下降[32]。由此可见,对高血脂患者加强健康教育,通过改善生活方式可影响 sdLDL 水平,对于高危患者甚至可能减少 ASCVD 的发生。

6.3. sdLDL 的药物治疗

几种用于调节血脂异常的药物也可以用于 LDL 亚组分的治疗,如他汀类、贝特类、依折麦布、盐酸

类药物[4]。他汀类药物是降脂治疗基石, 有研究指出他汀类药物在 2 型糖尿病、高脂血症、家族性高胆固醇血症和绝经后个体中可使 sdLDL 水平显著降低[33]。但当他汀类药物的降脂效果受限于中国人群的耐受性及其导致肝功能不全、肌病等潜在副作用, 无法使患者 LDL 达标时, 需要进一步联合用药, 甚至在经济允许时, 可考虑应用新型药物来进行降脂治疗。

我国目前的指南推荐联合使用非他汀类降脂药物, 如前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶-9 (PCSK9) 抑制剂[34]。PCSK9 抑制剂是靶向降脂药物的一个新突破, 目前两种 PCSK9 抑制剂产品, 阿利西尤单抗和依洛尤单抗已在国内上市。PCSK9 蛋白是由 PCSK9 基因编码的丝氨酸蛋白酶, 主要在肝脏细胞中产生。PCSK9 蛋白可参与低密度脂蛋白受体(LDLR)的降解, 其结合并降解 LDLR, 使得可用的 LDLR 减少, 从而增加 LDL。PCSK9 抑制剂主要作用机制是与 PCSK9 分子结合, 阻止其与 LDLR 结合, 从而减少该受体的降解, 增加其对血液循环中的 LDL 摄取, 使得 LDL 浓度降低。

另外一种抑制 PCSK9 蛋白的思路是通过上调细胞表面 LDLR 水平从而增强 LDL 的代谢能力。英克司兰(Inclisiran)是全球首个小干扰 RNA (siRNA)降脂药物, 也是目前唯一一款用于降低 LDL 的长效 siRNA 药物(首剂皮下注射 3 个月后再次注射, 此后每 6 个月注射 1 次), 已于 2023 年 8 月获批在我国上市。英克司兰通过抑制 PCSK9 的 mRNA 转录, 从而在表达水平阻断 PCSK9 蛋白的转录, 上调肝脏 LDLR, 降低血液循环中 LDL 水平。目前已发表多个全球多中心 III 期研究表明英克司兰在第 510 天是 LDL 水平经安慰剂校正后较基线降低 39%~50%左右(Orion) [35] [36]。PCSK9 抑制剂优秀的降脂效果, 能够显著降低 LDL-C 水平和心血管事件发生率。Zhang 等人的研究证实了冠心病患者血浆 sdLDL 水平与 PCSK9 水平成正相关[37]。因此, 今后可以开展多项关于 PCSK9 抑制剂降低 sdLDL 水平的临床研究, 来优化冠心病治疗中的降脂策略。

7. 总结与展望

当前, 降脂治疗在改善 sdLDL 水平方面取得了一定的进展, 近年来 PCSK-9 抑制剂的问世大大加强了降脂治疗的手段, 随着越来越多的新药获批上市, 比如小干扰 RNA 降胆固醇药物英克司兰, 为心血管疾病患者的长期降脂管理带来了更前沿、更持久、依从性更好的治疗方案, 但他汀仍是血脂异常管理中的基石, 降脂药物的联合应用仍是降脂治疗策略的基本趋势。因此进一步研究以优化治疗策略并增强个体化治疗效果迫在眉睫, sdLDL 作为动脉粥样硬化和心血管疾病风险的新兴生物标志物, 其研究正逐渐深入。sdLDL 水平的升高与心血管疾病的发生发展密切相关, 因此加强对 sdLDL 的研究对于动脉粥样硬化的早期预防、诊断和治疗具有重要意义。

未来的研究需要更多地关注 sdLDL 的作用机制、与其他心血管风险因素的相互作用, 以及更精准、简便的测量方法。同时, 还需研究如何将 sdLDL 的测量和控制更好地纳入临床实践中, 以及如何通过个体化医疗提高降脂治疗的效果。此外, 从全身血管角度的考量和管理心血管疾病正受到越来越多的关注, sdLDL 对同一个体的心、脑、肾、颈等部位的血管影响也是未来研究的重要方向。

基金项目

本项目受重庆市技术创新与应用发展专项重点项目(CSTB2023TIAD-KPX0048), 重庆医科大学研究生导师团队建设项目(cqmudstd202205)经费资助。

参考文献

- [1] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, **41**, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

- [2] Diffenderfer, M.R. and Schaefer, E.J. (2014) The Composition and Metabolism of Large and Small LDL. *Current Opinion in Lipidology*, **25**, 221-226. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000067>
- [3] Rizzo, M. and Berneis, K. (2007) Who Needs to Care about Small, Dense Low-Density Lipoproteins? *International Journal of Clinical Practice*, **61**, 1949-1956. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01596.x>
- [4] Ivanova, E.A., Myasoedova, V.A., Melnichenko, A.A., et al. (2017) Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 1273042. <https://doi.org/10.1155/2017/1273042>
- [5] Masuda, D., Miyata, Y., Matsui, S., et al. (2020) Omega-3 Fatty Acid Ethyl Esters Improve Low-Density Lipoprotein Subclasses without Increasing Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Levels: A Phase 4, Randomized Study. *Atherosclerosis*, **292**, 163-170. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.014>
- [6] Berneis, K.K. and Krauss, R.M. (2002) Metabolic Origins and Clinical Significance of LDL Heterogeneity. *Journal of Lipid Research*, **43**, 1363-1379. <https://doi.org/10.1194/jlr.R200004-JLR200>
- [7] Jin, X., Yang, S., Lu, J., et al. (2022) Small, Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Atherosclerosis: Relationship and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 804214. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.804214>
- [8] Moore, K.J., Sheedy, F.J. and Fisher, E.A. (2013) Macrophages in Atherosclerosis: A Dynamic Balance. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 709-721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>
- [9] Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., et al. (1989) Beyond Cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, **320**, 915-924. <https://doi.org/10.1056/NEJM198904063201407>
- [10] Ikezaki, H., Furusyo, N., Yokota, Y., et al. (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Carotid Intimal Medial Thickness Progression. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 1108-1122. <https://doi.org/10.5551/jat.54130>
- [11] Qiao, Y.N., Zou, Y.L. and Guo, S.D. (2022) Low-Density Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 931931. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.931931>
- [12] Sakai, K., Koba, S., Nakamura, Y., et al. (2018) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is a Promising Biomarker for Secondary Prevention in Older Men with Stable Coronary Artery Disease. *Geriatrics & Gerontology International*, **18**, 965-972. <https://doi.org/10.1111/ggi.13287>
- [13] Tribble, D.L., Rizzo, M., Chait, A., et al. (2001) Enhanced Oxidative Susceptibility and Reduced Antioxidant Content of Metabolic Precursors of Small, Dense Low-Density Lipoproteins. *The American Journal of Medicine*, **110**, 103-110. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00700-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00700-2)
- [14] Li, G., Wu, H.-K., Wu, X.-W., et al. (2018) Small Dense Low Density Lipoprotein-Cholesterol and Cholesterol Ratios to Predict Arterial Stiffness Progression in Normotensive Subjects over a 5-Year Period. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0671-2>
- [15] Saleem, I., Aamir, M., Haroon, Z.H., et al. (2022) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol as a Novel Biomarker of Coronary Heart Disease. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, **72**, 1343-1346. <https://doi.org/10.51253/pafmj.v72i4.8085>
- [16] Balling, M., Nordestgaard, B.G., Varbo, A., et al. (2023) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Ischemic Stroke. *Annals of Neurology*, **93**, 952-964. <https://doi.org/10.1002/ana.26598>
- [17] Duran, E.K., Aday, A.W., Cook, N.R., et al. (2020) Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **75**, 2122-2135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.059>
- [18] Higashioka, M., Sakata, S., Honda, T., et al. (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Coronary Heart Disease in a Japanese Community. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 669-682. <https://doi.org/10.5551/jat.51961>
- [19] Schaefer, E.J., Ikezaki, H., Diffenderfer, M.R., et al. (2023) Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Men, Women, African Americans and Non-African Americans: The Pooling Project. *Atherosclerosis*, **367**, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.015>
- [20] Tsai, M.Y., Steffen, B.T., Guan, W., et al. (2014) New Automated Assay of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Identifies Risk of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 196-201. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302401>
- [21] Zhang, J. and He, L. (2021) Relationship between Small Dense Low Density Lipoprotein and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01979-7>
- [22] Ikezaki, H., Lim, E., Cupples, L.A., et al. (2021) Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is the Most Athe-

- rogenic Lipoprotein Parameter in the Prospective Framingham Offspring Study. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e019140. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019140>
- [23] Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., *et al.* (2005) The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, **28**, 2289-2304. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289>
- [24] Hoogeveen, R.C., Gaubatz, J.W., Sun, W., *et al.* (2014) Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303284>
- [25] Berneis, K., Jeanneret, C., Muser, J., *et al.* (2005) Low-Density Lipoprotein Size and Subclasses Are Markers of Clinically Apparent and Non-Apparent Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Metabolism*, **54**, 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.08.017>
- [26] Hirano, T., Kodera, R., Hirashima, T., *et al.* (2022) Metabolic Properties of Lowdensity Lipoprotein (LDL) Triglycerides in Patients with Type 2 Diabetes, Comparison with Small Dense LDL-Cholesterol. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **29**, 762-774. <https://doi.org/10.5551/jat.62789>
- [27] Patti, A.M., Katsiki, N., Nikolic, D., *et al.* (2014) Nutraceuticals in Lipid-Lowering Treatment: A Narrative Review on the Role of Chitosan. *Angiology*, **66**, 416-421. <https://doi.org/10.1177/0003319714542999>
- [28] Toth, P.P., Patti, A.M., Nikolic, D., *et al.* (2016) Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, Article No. 299. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00299>
- [29] Wang, L., Tao, L., Hao, L., *et al.* (2020) A Moderate-Fat Diet with One Avocado per Day Increases Plasma Antioxidants and Decreases the Oxidation of Small, Dense LDL in Adults with Overweight and Obesity: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, **150**, 276-284. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz231>
- [30] Medlow, P., McEneny, J., Murphy, M.H., *et al.* (2015) Lipoprotein Subfraction Oxidation in Acute Exercise and Ageing. *Free Radical Research*, **50**, 345-353. <https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1109084>
- [31] Kotani, K., *et al.* (2012) The Correlation between Small Dense LDL and Reactive Oxygen Metabolites in a Physical Activity Intervention in Hyperlipidemic Subjects. *Journal of Clinical Medicine Research*, **4**, 161-166. <https://doi.org/10.4021/jocmr870w>
- [32] Dutheil, F., Walther, G., Chapier, R., *et al.* (2014) Atherogenic Subfractions of Lipoproteins in the Treatment of Metabolic Syndrome by Physical Activity and Diet—The RESOLVE Trial. *Lipids in Health and Disease*, **13**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-112>
- [33] Alizadeh-Fanalou, S., Nazarizadeh, A., Alian, F., *et al.* (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein-Lowering Agents. *Biological Chemistry*, **401**, 1101-1121. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0426>
- [34] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国全科医学, 2023, 26(32): 3975-3994.
- [35] Ray, K.K., Wright, R.S., Kallend, D., *et al.* (2020) Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1507-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- [36] Raal, F.J., Kallend, D., Ray, K.K., *et al.* (2020) Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1520-1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
- [37] Zhang, Y., Xu, R.X., Li, S., *et al.* (2015) Association of Plasma Small Dense LDL Cholesterol with PCSK9 Levels in Patients with Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **25**, 426-433. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.006>