

残粒脂蛋白胆固醇与急性脑梗死的相关性研究

刘 静 朱来运 黄小雨 肖成华

摘 要 **目的** 探讨当低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 控制达标时, 残粒脂蛋白胆固醇 (RLP-C) 对急性脑梗死的预测价值。**方法** 收集 2019 年 9 月 ~ 2020 年 9 月于徐州医科大学附属医院神经内科住院且血脂达标的 95 例首次发生急性脑梗死的患者作为病例组, 根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分将其分为轻度组 (33 例)、中度组 (39 例) 和重度组 (23 例)。选择同一时期来笔者医院健康查体的血脂达标者 64 例为对照组, 收集入组者的一般资料及既往史, 检测血常规、C 反应蛋白 (CRP)、生化及血脂等指标。比较两组患者的临床特点, 分析发生急性脑梗死的独立危险因素, 探讨 RLP-C 在其中的作用以及与 NIHSS 评分和 CRP 的相关性。**结果** 与对照组比较, 脑梗死组的白细胞、中性粒细胞、CRP、RLP-C、脂蛋白 a [Lp(a)]、同型半胱氨酸 (HCY)、高血压人数所占比例偏高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析显示, RLP-C、CRP、Lp(a) 和高血压是急性脑梗死的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, RLP-C、CRP、Lp(a)、高血压诊断发生脑梗死的曲线下面积分别为 0.740、0.713、0.650 和 0.628, 当 RLP-C 以 0.555 mmol/L 为界值时对发生急性脑梗死的预测效果最佳, 敏感度为 76.8%, 特异性为 75.0%。Spearman 相关性分析显示, RLP-C 与 NIHSS 评分及 CRP 呈正相关, 相关系数分别为 0.588 和 0.256 ($P < 0.05$)。**结论** 在血脂达标的情况下, RLP-C 是急性脑梗死的独立危险因素且与其严重程度呈正相关, RLP-C 可作为标志物用于预测脑梗死的发生。

关键词 急性脑梗死 低密度脂蛋白胆固醇 残粒脂蛋白胆固醇 炎症 动脉粥样硬化

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.030

Correlation between Residual Lipoprotein Cholesterol and Acute Cerebral Infarction. Liu Jing, Zhu Laiyun, Huang Xiaoyu, et al. Graduate School, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To investigate the predictive value of residual lipoprotein cholesterol (RLP-C) in acute cerebral infarction when low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was controlled to the standard. **Methods** Ninety-five patients with first acute cerebral infarction who were admitted to the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2019 to September 2020, who met the standard of blood lipid, were selected as the case group. According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, they were divided into mild group (33 cases), moderate group (39 cases), and severe group (23 cases). Choice over the same period with the hospital physical examination center, 64 blood lipid health checks for a control standard, its general information collection and past medical history, detection of blood routine, C reactive protein, the biochemical, HCY, lipoprotein a, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level. The clinical characteristics of the two groups were compared to analyze the independent risk factors of acute cerebral infarction and the correlation between RLP-C and the severity of cerebral infarction and CRP. **Results** Compared with the control group, the proportion of WBC, neutrophils, CRP, RLP-C, LP(a), Hcy and hypertension in cerebral infarction group was higher, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that RLP-C, CRP, LP(a) and hypertension were independent risk factors for acute cerebral infarction. ROC curve analysis showed that the area under the curve of RLP-C, CRP, LP(a) and hypertension in the diagnosis of cerebral infarction recurrence were 0.740, 0.713, 0.650 and 0.628. When RLP-C was 0.555 mmol/L as the threshold, the prediction effect was the best, and the sensitivity and specificity were 76.8% and 75.0%. Spearman correlation analysis showed that RLP-C was positively correlated with the severity of cerebral infarction (correlation coefficient 0.588, $P < 0.05$), and RLP-C was positively correlated with CRP (correlation coefficient 0.256, $P < 0.05$). **Conclusion** In the case of standard blood lipid, RLP-C is an independent risk factor for acute cerebral infarction and is positively correlated with its severity. RLP-C may be used as a marker to predict the occurrence of cerebral infarction.

Key words Acute cerebral infarction; Low density lipoprotein cholesterol; Residual lipoprotein cholesterol; Inflammation; Atherosclerosis

随着社会经济的发展,居民不健康生活方式的流行,脑卒中危险因素普遍暴露,我国脑卒中发生率、病死率急剧增长,年轻化趋势日益明显^[1]。动脉粥样硬化与缺血性脑梗死密切相关,而血脂代谢异常是动脉粥样硬化的最主要原因,以低密度脂蛋白为主^[2]。然而,在临床工作中笔者发现,当患者服用他汀类药物将低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降至推荐水平同时管理其余常规风险因素后,仍有脑血管事件发生,这提示存在尚未解决的“残余风险”。最新研究表明,LDL-C和其他富含胆固醇的残余颗粒在动脉壁中的滞留是动脉粥样硬化形成的始动因素^[3]。残粒脂蛋白胆固醇(RLP-C)是富含甘油三酯的脂蛋白(TGRL)颗粒中的胆固醇含量,由极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白的胆固醇含量及乳糜微粒残余物组成^[4]。RLP-C的直接测量程序复杂、性价比低,且直接测定所得结果仅仅有计算所得的一小部分,Verbo等^[4]根据标准脂质曲线提出了计算公式,即 $RLP-C = TC - (LDL-C) - (HDL-C)$ 。Jepsen等^[5]研究发现,计算的RLP-C的风险预测价值比高于测量的RLP-C,并且COX回归分析显示计算所得的结果更能体现动脉粥样硬化的残留风险。目前,RLP-C水平与急性脑梗死的相关性临床研究相对较少,本研究主要探讨当LDL-C控制在推荐水平时,RLP-C对急性脑梗死的预测价值。

资料与方法

1. 研究对象:收集2019年9月~2020年9月于徐州医科大学附属医院神经内科住院治疗的首次发病在72h以内且根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》诊断标准可确诊为急性脑梗死患者419例,所有患者均行头颅CT或MRI证实^[6]。根据《中国成人血脂异常防治指南(2016修订版)》^[7],在不考虑是否曾服用调脂类药物的前提下,筛选出LDL-C低于1.8mmol/L的急性脑梗死患者95例。排除标准:①TIA;②影像学检查确诊为脑出血或脑肿瘤等;③已经接受溶栓或血管内治疗;④严重心血管系统疾病、急性心肌梗死;⑤非首次脑梗死、心源性脑梗死及其余非动脉粥样硬化所致的脑梗死;⑥严重肝脏、肾脏疾病、感染、肿瘤及免疫紊乱患者;⑦近期、长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物;⑧临床资料不完整者。另收集同所医院同期资料完整的LDL-C低于1.8mmol/L的健康体检者64例作为对照组,两组间年龄、性别构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 资料收集:收集所有入组对象的一般资料,包括性别、年龄、身高、体重、是否患有糖尿病、高血压。所有研究对象入院24h内采集并检测静脉血的血常规、生化、凝血功能、血脂等化验指标,根据Verbo等^[3]计算公式法算出RLP-C,即 $RLP-C = TC - (LDL-C) - (HDL-C)$ 。

3. 病情程度分组:采用NIHSS评分量表评估脑梗死患者神经缺损程度,将病例组进一步分为3个亚组:轻度组(NIHSS < 4分)33例,中度组(NIHSS 4~15分)39例和重度组(NIHSS ≥ 16分)23例。

4. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用独立样本 t 检验比较组间差异;符合偏态分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]描述样本分布,使用Mann-Whitney U 检验比较组间差异;分类变量采用例数(率)[$n(\%)$]表示,通过 χ^2 或Fisher精确检验比较组间差异;将单因素分析 $P < 0.05$ 的危险因素纳入Logistic多因素回归模型,其中非正态分布以四分位数分为等级资料纳入分析,计算各指标与脑梗死的相关性及其预测能力;应用ROC曲线评估各危险因素对脑梗死的预测价值;通过相关性分析探讨RLP-C与其他危险因素以及脑梗严重程度的关系,满足正态分布条件的,采用Pearson相关性分析,否则采用Spearman相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及生化分析:两组性别、年龄、体重指数(BMI)、糖尿病人数所占比例比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、肌酐、肌酸、FIB比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),脑梗死组WBC、中性粒细胞、CRP、RLP-C、Lp(a)、HCY、高血压人数所占比例均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2. 多因素分析:基于单因素分析结果,将可能影响脑梗死发生的相关因素[中性粒细胞、CRP、RLP-C、Lp(a)、HCY、高血压人数所占比例]作为自变量,进行多因素Logistic回归分析,RLP-C(OR = 1.708, 95% CI: 1.038 ~ 2.811, $P < 0.05$)、CRP(OR = 1.759, 95% CI: 1.094 ~ 2.828, $P < 0.05$)、Lp(a)(OR = 1.908, 95% CI: 1.154 ~ 3.155, $P < 0.05$)、高血压所占比例(OR = 2.621, 95% CI: 1.277 ~ 6.215, $P < 0.05$)为急性脑梗死发生的独立危险因素(图1)。

表 1 脑梗死组与健康组临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	健康组($n=64$)	脑梗死组($n=95$)	$t/z/\chi^2$	P
男性	38(59.4)	69(72.6)	1.977	0.160
年龄(岁)	64(53,73)	68(57,74)	-1.214	0.225
糖尿病	16(25.0)	26(27.3)	0.068	0.794
高血压	24(37.5)	60(63.1)	6.418	0.011
体重(kg)	70.92 $\pm$ 12.87	69.71 $\pm$ 14.63	0.417	0.677
身高(cm)	166.69 $\pm$ 8.10	166.93 $\pm$ 8.36	-0.141	0.888
BMI(kg/m ²)	25.36 $\pm$ 3.29	24.87 $\pm$ 3.98	0.631	0.529
WBC($\times 10^9/L$)	5.70(5.10,6.98)	6.50(5.30,7.90)	-2.128	0.033
NE($\times 10^9/L$)	3.15(2.82,4.26)	4.43(3.19,6.07)	-3.113	0.002
CRP(mg/L)	1.50(0.55,3.63)	3.90(1.60,13.30)	-3.841	0.001
TG(mmol/L)	1.07(0.72,1.49)	1.03(0.83,1.34)	-0.081	0.936
TC(mmol/L)	3.13(2.81,3.47)	3.19(2.94,3.55)	-0.780	0.435
LDL-C(mmol/L)	1.55(1.24,1.68)	1.48(1.28,1.67)	-0.153	0.879
HDL-C(mmol/L)	1.19(0.96,1.28)	1.04(0.86,1.27)	-1.750	0.080
RLP-C(mmol/L)	0.47(0.39,0.60)	0.67(0.56,0.79)	-0.408	0.001
Lp(a)(mg/L)	145.50(98.75,217.75)	209.00(123.00,411.00)	-2.482	0.013
HCY(μ mol/L)	12.99 $\pm$ 4.30	15.97 $\pm$ 7.25	-2.198	0.030
肌酐(μ mol/L)	65.19 $\pm$ 15.06	64.98 $\pm$ 17.78	0.059	0.953
尿酸(μ mol/L)	290.19 $\pm$ 74.66	290.38 $\pm$ 102.41	-0.100	0.992
FIB(g/L)	2.67 $\pm$ 0.82	3.04 $\pm$ 1.17	-1.660	0.051

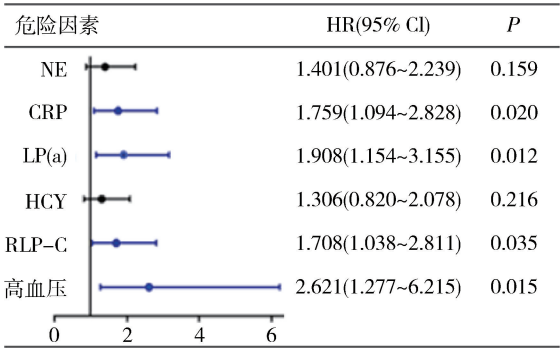


图 1 发生脑梗死的多因素分析森林图

3. ROC 曲线分析:通过 ROC 曲线发现 RLP-C、CRP、Lp(a) 及高血压所占比例的 AUC 分别为 0.740 (95% CI:0.637~0.844, $P=0.000$)、0.713 (95% CI:0.618~0.809, $P=0.000$)、0.650 (95% CI:0.549~0.750, $P=0.012$)、0.628 (95% CI:0.516~0.714, $P=0.030$),其中 RLP-C 诊断脑梗死的曲线下面积最大。当 RLP-C 为 0.555mmol/L 时,对发生急性脑梗死的预测价值最佳,敏感度为 76.8%,特异性为 75.0% (图 2)。

4. 相关性分析:将病例组和对照组比较差异有统计学意义的指标以及 NIHSS 评分纳入相关性分析显示 RLP-C 与脑梗死严重程度呈正相关,相关系数为 0.588, $P<0.05$,且 RLP-C 与 CRP 呈正相关,相关系数为 0.256, $P<0.05$ 。而与中性粒细胞、Lp(a)、HCY 无明显相关性 ($P>0.05$,表 2)。

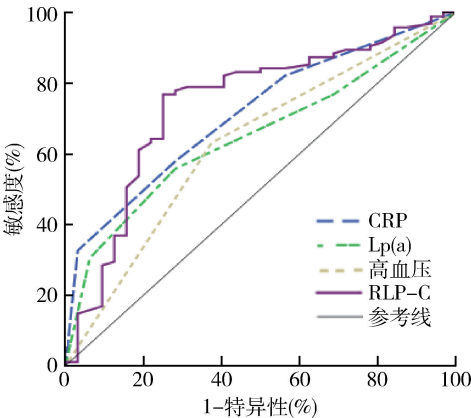


图 2 危险因素对发生脑梗死预测的 ROC 曲线

表 2 残粒脂蛋白胆固醇与其他危险因素及脑梗死严重程度的相关性

指标	NE	CRP	LP(a)	HCY	NIHSS 评分
相关系数	0.123	0.256	0.039	-0.062	0.588
P	0.233	0.012	0.078	0.547	0.001

讨 论

急性脑梗死的发病主要归因于一系列的血液循环紊乱,其中血脂代谢异常是造成血液循环紊乱的主要原因,研究表明每增加 1mmol/L 的胆固醇,发生缺血性脑卒中的风险就增加 25% [8]。研究显示,胆固醇只能通过载脂蛋白 B 进入动脉壁,胆固醇的沉积量取决于载脂蛋白 B 被困在动脉壁的速率,且含载

脂蛋白 B 数量最多的脂蛋白是 LDL^[9]。同时,人类孟德尔随机研究证实了在动脉粥样硬化斑块形成中起关键作用的胆固醇是 LDL - C^[10,11]。然而,即使将 LDL - C 降至推荐水平并管理其他风险因素后,仍有脑血管事件发生,因此,需要寻找新的目标作为治疗靶点,残余血脂风险值得研究。

本研究发现,在 LDL - C 达标的情况下,RLP - C、CRP、Lp(a)、高血压是急性脑梗死的独立危险因素。急性脑梗死是一种可预防、可控制的疾病,早期筛查,积极干预可控因素,效果显著,其中高血压与血脂异常是主要可控因素,控制血压与血脂水平将显著降低脑卒中的发生率^[12]。本研究中 RLP - C 诊断缺血性脑梗死的 ROC 曲线下面积最大,且 RLP - C 水平与神经功能缺损严重程度呈正相关($P < 0.05$),说明 RLP - C 很大程度上促进了急性脑梗死发病的病理生理过程,或可作为预测脑梗死的发生及严重程度的指标。人们一直对乳糜微粒、VLDL 及其残留物直接导致动脉粥样硬化的能力表示怀疑,因为它们的体积比较大,相比于 LDL,其进入动脉壁缓慢,但携带胆固醇的能力大约是 LDL 的 40 倍,因此残留物水平的升高可能比 LDL - C 更能导致动脉粥样硬化进展^[13]。同时,RLP - C 可上调内皮细胞内黏附分子 - 1 和血管细胞黏附分子 - 1 的表达,促进单核细胞以及组织因子向动脉壁的募集,这些因素均是血栓形成的重要原因^[12]。Nakamura 等^[14]研究表明,在患有代谢综合征和轻度颈动脉斑块的患者中,高 RLP - C 水平是缺血性脑卒中的预测因子。另一项多中心研究表明,中国有高达 67.1% 的糖尿病患者脂质代谢异常,其独特之处在于患者 LDL - C 水平相对正常,而 TGRL 或 RLP - C 升高^[15,16]。近年来研究显示,冠状动脉硬化性心脏病的独立预测因子是 RLP - C,而非 LDL - C^[17,18]。

RLP - C 除了直接致动脉粥样硬化的作用,其带来的低度炎症也是引起急性脑梗死的重要原因。残留物经多种酶修饰后内皮细胞局部活化,形成多种损伤相关分子模式,激活巨噬细胞等天然免疫细胞,同时,RLP - C 还可以增加动脉内皮对氧化应激的敏感度,抑制一氧化氮介导的动脉扩张,可以促进肿瘤坏死因子 - α 和白细胞介素 - 1 等的分泌,最终导致血管局部炎症的形成^[19~23]。日本济慈医学院一项横断面研究显示,RLP - C 不仅与代谢异常相关,而且与以高敏 CRP 为标志的低度炎症显著相关^[24]。日本一项为期 11 年的横断面研究显示,高水平的 RLP - C

与全身低度炎症明显相关,持续的炎症刺激导致血管内皮通透性增加,尽管残粒脂蛋白颗粒体积较大,仍容易进入动脉壁内造成脂质沉积,脂质沉积又进一步加重了炎症刺激,从而形成了恶性循环^[17]。本项研究显示 RLP - C 与经典炎症指标 CRP 呈正相关,且均是急性脑梗死的独立危险因素,与既往报道相符。

综上所述,RLP - C 具有致低度炎症以及明显致动脉粥样硬化的作用,RLP - C 水平与脑梗死的发生及其严重程度密切相关,临床上可通过监测其水平来预测脑梗死发生^[25]。部分患者在控制血脂及其他危险因素后,仍有发生急性脑血管事件,RLP - C 至少解释了部分原因,研究仍需进一步管理残余风险才能更好的预防动脉粥样硬化进展。当患者 LDL - C 维持在推荐水平时,无论是否服用他汀类调脂药物,进一步降低 RLP - C 也许可以提高对脑卒中的预防效果。然而针对 RLP - C 的特异性药物目前仍缺乏临床试验。本研究的不足之处在于收集的样本量较小,未能表明 RLP - C 与炎症指标之间是否存在因果关系,且急性脑梗死复发率较高,RLP - C 在其中的作用未能探讨,本研究未探讨血脂不达标的患者发生急性脑梗死与 RLP - C 含量的关系,若去除血脂达标这个前提,RLP - C 是否仍是急性脑梗死的独立预测因子有待于进一步研究。

参考文献

- 1 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272 - 281
- 2 Dong Z, Guo Q, Sun L, *et al.* Serum lipoprotein and RBC rigidity index to predict cerebral infarction in patients with carotid artery stenosis [J]. J Clin Lab Anal, 2017, 32(Suppl 1): e22356
- 3 Tada H, Nohara A, Inazu A, *et al.* Remnant lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Clin Chim Acta, 2019, 490(4): 1 - 5
- 4 Varbo A, Benn M, Tybjaerg - Hansen A, *et al.* Elevated remnant cholesterol causes both low - grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low - density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation [J]. Circulation, 2013, 128(12): 1298 - 1309
- 5 Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, *et al.* Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all - cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease [J]. Clin Chem, 2016, 62(4): 593 - 604
- 6 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666 - 682
- 7 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 16(10): 15 - 35
- 8 Zhu H, Zhao T, Liu J. Role of paraoxonase 1 activity and oxida-

- tive/antioxidative stress markers in patients with acute cerebral infarction[J]. Clin Labo, 2018, 64 (6): 1049 – 1051
- 9 Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, *et al.* Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review[J]. JAMA Cardiology, 2019, 4(12): 1287 – 1295
- 10 Nikpay M, Goel A, Won HH, *et al.* A comprehensive 1000 Genomes – based genome – wide association meta – analysis of coronary artery disease[J]. Nat Genet, 2015, 47(10): 1121 – 1130
- 11 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
- 12 Doi H, Kugiyama K, Oka H, *et al.* Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox – sensitive mechanism [J]. Circulation, 2000, 102 (6) : 670 – 676
- 13 Boren J, Taskinen MR, Olofsson SO, *et al.* Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship[J]. J Intern Med, 2013, 274(1): 25 – 40
- 14 Nakamura T, Obata JE, Takano H, *et al.* High serum levels of remnant lipoproteins predict ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and mild carotid atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2009, 202(1): 234 – 240
- 15 Zhao K, Li YJ, Gao S. Role of red blood cell distribution in predicting drug – eluting stent restenosis in patients with stable angina pectoris after coronary stenting [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26 (3) : 220 – 224
- 16 Tani S, Yagi T, Atsumi W, *et al.* Relation between low – density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein B ratio and triglyceride – rich lipoproteins in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: a cross – sectional study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 123
- 17 Olga Castaer AB, Xavier Pintó MD, PhD b c, *et al.* Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease – science direct[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76 (23) : 2712 – 2724
- 18 Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(23): 2736 – 2739
- 19 Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, *et al.* Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium – dependent vasomotor function in human coronary arteries [J]. Circulation, 1998, 97 (25) : 2519 – 2526
- 20 Nakamura T, Takano H, Umetani K, *et al.* Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome [J]. Atherosclerosis, 2005, 181 (2) : 321 – 327
- 21 Takamitsu T, Uematsu M, Yoshizaki T, *et al.* Improvement of endothelial dysfunction is mediated through reduction of remnant lipoprotein after statin therapy in patients with coronary artery disease[J]. J Cardiol, 2019, 75(3): 270 – 274
- 22 Izumida T, Nakamura Y, Hino Y, *et al.* Combined effect of small dense low – density lipoprotein cholesterol (sdLDL – C) and remnant – Like particle cholesterol (RLP – C) on low – grade inflammation [J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2020, 27(4): 319 – 330
- 23 Shin HK, Kim YK, Kim KY, *et al.* Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P) H oxidase – mediated production of superoxide and cytokines via lectin – like oxidized low – density lipoprotein receptor – 1 activation: prevention by cilostazol [J]. Circulation, 2004, 109(8): 1022 – 1028
- 24 Izumida T, Nakamura Y, Hino Y, *et al.* Combined effect of small dense low – density lipoprotein cholesterol (sdLDL – C) and remnant – like particle cholesterol (RLP – C) on low – grade inflammation [J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(4): 319 – 330
- 25 Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, *et al.* Metabolic syndrome and C – reactive protein in the general population [J]. Circulat J, 2007, 71 (1) : 26 – 31

(收稿日期: 2021 – 01 – 12)

(修回日期: 2021 – 02 – 25)

(上接第 106 页)

- 12 Zigdon H, Lewinson D, Bick T, *et al.* Vertical bone augmentation using different osteoconductive scaffolds combined with barrier domes in the rat calvarium [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2014, 16 (1) : 138 – 144
- 13 Hoornaert A, Maazouz Y, Pastorino D, *et al.* Vertical bone regeneration with synthetic biomimetic calcium phosphate onto the calvaria of rats [J]. Tissue Eng Part C Methods, 2019, 25(1): 1 – 11
- 14 Lai CH, Zhou L, Wang ZL, *et al.* Use of a collagen membrane loaded with recombinant human bone morphogenetic protein – 2 with collagen – binding domain for vertical guided bone regeneration [J]. J Periodontol, 2013, 84(7): 950 – 957
- 15 Kim JM, Kim JH, Lee BH, *et al.* Vertical bone augmentation using three – dimensionally printed cap in the rat calvarial partial defect [J]. In Vivo, 2018, 32(5): 1111 – 1117

(收稿日期: 2021 – 03 – 24)

(修回日期: 2021 – 04 – 06)