

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221122.0756.002.html\(2022-11-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221122.0756.002.html(2022-11-22))

超极速脉搏波技术定量评估颈动脉弹性和 MHR 的相关性研究*

吴林琳¹,朱正球¹,张颖¹,王银萍¹,何姗姗¹,季雯晶¹,刘福明²,邹冲³,黄辉^{1△}

(江苏省中医院/南京中医药大学附属医院;1. 超声医学科;2. 心内科;3. GCP 中心,南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨超极速脉搏波(ufPWV)技术评估颈动脉弹性和单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)的相关性。**方法** 选取2018年1月至2021年6月于该院超声医学科行ufPWV检查的287名志愿者,根据MHR四分位法将研究对象分为Q1组(<3.56 , $n=71$),Q2组($3.56\sim 4.75$, $n=72$),Q3组($4.75\sim 6.05$, $n=72$),Q4组(≥ 6.05 , $n=72$),比较各组间颈动脉内中膜厚度(cIMT)及ufPWV指标。**结果** Q4组收缩起始脉搏波速度(PWV-BS)、收缩末期脉搏波速度(PWV-ES)、cIMT均高于其他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Q3组PWV-BS、PWV-ES高于Q1、Q2组($P<0.05$),而cIMT无明显差异($P>0.05$)。Q1与Q2组间PWV-BS、PWV-ES、cIMT差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,MHR与PWV-BS($r=0.360$, $P<0.001$)、PWV-ES($r=0.458$, $P<0.001$)、cIMT($r=0.359$, $P<0.001$)均呈正相关。多元线性逐步回归分析显示MHR、SBP是PWV-BS的独立影响因素,MHR、SBP、年龄及LDL-C是PWV-ES的独立影响因素。**结论** ufPWV技术可作为定量评估颈动脉弹性变化及动脉粥样硬化进展的可靠影像学手段。

[关键词] 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值;超极速脉搏波;颈动脉弹性;内中膜厚度**[中图分类号]** R445.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0045-05**Study of ultrafast pulse wave technique in quantitatively evaluating correlation between carotid elasticity and monocyte/high density lipoprotein ratio***WU Linlin¹, ZHU Zhengqiu¹, ZHANG Ying¹, WANG Yinping¹, HE Shanshan¹, JI Wenjing¹,
LIU Fuming², ZOU Chong³, HUANG Hui^{1△}

(1. Department of Ultrasound Medicine; 2. Department of Cardiology; 3. GCP Center, Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine/Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between carotid elasticity and monocyte/high density lipoprotein ratio (MHR) by ultrafast pulse wave velocity (ufPWV) technique. **Methods** A total of 287 volunteers undergoing ufPWV in the ultrasound medicine department of this hospital from January 2018 to June 2021 were selected and divided into the four groups according to the MHR quartile method: group Q1 ($MHR<3.56$, $n=71$), group Q2 ($3.56\leq MHR<4.75$, $n=72$), group Q3 ($4.75\leq MHR<6.05$, $n=72$) and group Q4 ($MHR\geq 6.05$, $n=72$). The carotid intima media thickness (cIMT) and ufPWV indicators (PWV-BS and PWV-ES) were compared among the four groups. **Results** PWV-BS, PWV-ES and cIMT in the Q4 group were significantly higher than those in the other three groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). PWV-BS and PWV-ES in the Q3 group were significantly higher than those in the Q1 group and Q2 group ($P<0.05$), while there was no significant difference in cIMT ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in PWV-BS, PWV-ES and cIMT between the Q1 group and Q2 group ($P>0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that MHR was positively correlated with cIMT ($r=0.359$, $P<0.001$), PWV-BS ($r=0.360$, $P<0.001$) and PWV-ES ($r=0.458$, $P<0.001$). The multiple linear stepwise regression analysis showed that MHR and SBP were the independent risk factors of PWV-BS, and MHR, SBP, age and LDL-C were the independent influencing factors of PWV-ES. **Conclusion** The ufPWV technique could serve as the reliable imaging measures for quantitatively evaluating the carotid artery elasticity changes and athero-sclerosis progress.

* 基金项目:江苏省第十六批“六大人才高峰”创新人才团队项目(TD-SWYY-069);江苏省中医药管理局中医药科技发展计划重点项目(ZD201906);江苏省卫生健康委员会老年健康科研项目(LK2021005)。 作者简介:吴林琳(1989—),主治医师,学士,主要从事血管超声新技术研究。 △ 通信作者, E-mail: szcrhh007@vip.163.com。

[Key words] monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio; ultrafast pulse wave velocity; carotid vascular elasticity; intima-media thickness

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病发生、发展的重要的病理基础,也是威胁人类健康及生命的首要疾病。AS本质上是一种慢性炎症性疾病^[1],故近年来单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)作为一种参与 AS 炎症反应和氧化应激过程的新型指标^[2],受到越来越多的重视。目前,国内外有关 MHR 的研究主要将其应用于评估冠状动脉狭窄程度、不良心脑血管事件远期预后等方面^[3-4],而 MHR 与动脉弹性之间是否存在相关性研究较少。超极速脉搏波(ultrafast pulse wave velocity, ufPWV)技术是新型超极速超声成像的重要分支之一,以每秒高达 2 000 帧频的速度采集图像,通过实时描记颈总动脉管壁的运动,精确检测局部血管收缩起始脉搏波速度(pulse wave velocity-beginning systole, PWV-BS)及收缩末期脉搏波速度(pulse wave velocity-end systole, PWV-ES)。本研究探讨 ufPWV 技术定量评估颈动脉弹性,并分析其与 MHR 的相关性,旨在为 AS 的早期诊断及预防提供新的手段和视角。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2021 年 6 月于本院超声医学科行 ufPWV 检测的 287 名志愿者,其中男 109 人,女 178 人。纳入标准:知情并自愿接受血常规、生化指标检查,并顺利完成颈动脉 ufPWV 有效测值的成人(≥ 18 周岁)受试者。排除标准:(1)妊娠、哺乳期妇女;(2)半年内有心脑血管事件发生;(3)甲状腺功能异常;(4)自身免疫性疾病及外周血管疾病史;(5)肝肾功能不全;造血系统疾病和肿瘤等严重疾病史。记录受试者年龄、性别、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率及临床病史,包括高血压、高脂血症、冠心病、脑梗死、吸烟、饮酒。吸烟史定义为每天平均吸烟数 ≥ 1 支,且持续时间超过 6 个月;饮酒史定义为每周平均饮酒精的量 ≥ 100 mL,且持续时间超过 1 年;高血压和高脂血症的诊断分别参考《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[5]和《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》^[6]。根据 MHR 四分位截点将受试人群分为 4 组:Q1 组($< 3.56, n = 71$),Q2 组($3.56 \sim < 4.75, n = 72$),Q3 组($4.75 \sim < 6.05, n = 72$),Q4 组($\geq 6.05, n = 72$)。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准(2019NL-164-02)。

1.2 方法

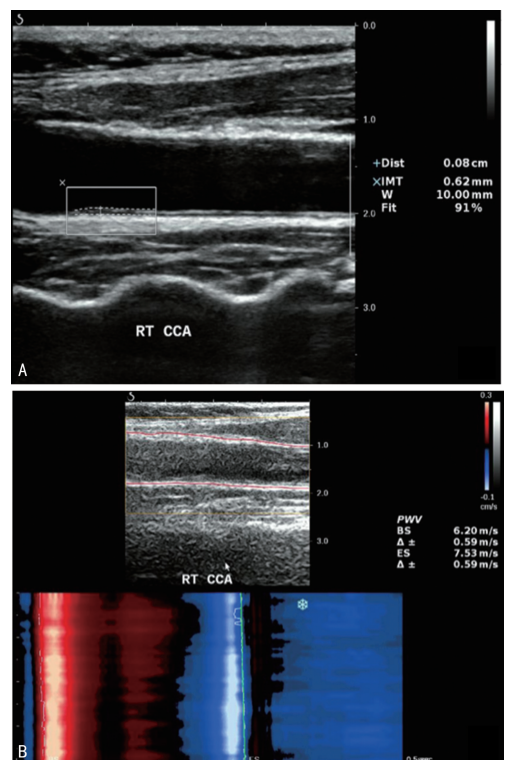
1.2.1 实验室检测

空腹 8~10 h 后于上午采集参与者静脉血标本(5 mL),利用离心机(BY-600A,北京白洋医疗设备有限公司)以 3 000 r/min 离心 10 min,自动生化分析仪(AU5800,贝克曼库尔特公司)分析血清高密度脂蛋

白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血糖(GLU)水平。血细胞分析仪(UniCel DxH 800,贝克曼库尔特公司)检测单核细胞、红细胞、白细胞等血液常规指标。MHR=单核细胞计数/HDL-C。

1.2.2 ufPWV 仪器与操作方法

采用法国声科 Aixplorer Supersonic 彩色超声诊断仪,探头 SL10-2 频率 2.0~10.0 MHz。嘱患者平卧,头部稍后仰,选取颈总动脉长轴切面,调整探头使血管壁平直,清晰显示管壁内中膜,避免管壁前方有甲状腺及颈静脉等结构,避开 AS 斑块,使用系统自动测量法获取颈总动脉后壁内中膜厚度(cIMT),重复 3 次,记录平均值作为最终值;嘱患者屏气 5 s,进行 ufPWV 检测,待图像稳定后,系统自动测量 PWV-BS 及 PWV-ES,成功测量 3 次,并取平均值作为最终值,见图 1。



A:右侧颈总动脉 cIMT;B:右侧颈总动脉 PWV-BS 及 PWV-ES。

图 1 cIMT 及 ufPWV 的参数测量

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析及 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或率表示,比较采用 χ^2 检验;采用多元线性逐步回归分析影响因素,Pearson 相关性分析评估相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

各组年龄、心率、DBP、高血压病史、高脂血症史、

脑梗死病史、GLU、TC 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而性别、BMI、SBP、吸烟史、饮酒史、冠心病史、TG、HDL-C、LDL-C、单核细胞、cIMT、PWV-BS、PWV-ES 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Q4 组 PWV-BS、PWV-ES、cIMT 均高于其他组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Q3 组 PWV-BS、PWV-ES 高于 Q1、Q2 组 ($P < 0.05$), cIMT 无明显差异 ($P >$

0.05)。Q1 与 Q2 组间 PWV-BS、PWV-ES、cIMT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示, MHR 与 PWV-BS ($r = 0.360, P < 0.001$)、PWV-ES ($r = 0.458, P < 0.001$) 及 cIMT ($r = 0.359, P < 0.001$) 均呈正相关, 见图 2。

表 1 MHR 四分位分组的基线资料比较

项目	Q1 组 ($n=71$)	Q2 组 ($n=72$)	Q3 组 ($n=72$)	Q4 组 ($n=72$)	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.24 ± 9.61	50.97 ± 10.22	49.60 ± 10.11	51.47 ± 10.64	0.463
性别 (n)					<0.001
男	11	21	37	40	
女	60	51	35	32	
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.82 ± 2.57	24.14 ± 2.93	24.66 ± 2.70	25.68 ± 3.48	0.001
心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/分)	71.14 ± 9.75	70.62 ± 9.52	71.64 ± 10.55	72.40 ± 10.58	0.749
SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	131.67 ± 12.04	137.00 ± 11.44	136.18 ± 12.14	139.04 ± 16.32	0.008
DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	83.24 ± 10.77	84.94 ± 11.42	83.53 ± 10.47	85.68 ± 12.46	0.521
吸烟史 (n)					<0.001
有	4	3	14	18	
无	67	69	58	54	
饮酒史 (n)					0.002
有	9	8	24	18	
无	62	64	48	54	
高血压病史 (n)					0.267
有	32	44	40	37	
无	39	28	32	35	
高脂血症史 (n)					0.895
有	16	14	13	13	
无	55	58	59	59	
冠心病史 (n)					0.009
有	0	0	1	5	
无	71	72	71	67	
脑梗死病史 (n)					0.572
有	0	0	1	1	
无	71	72	71	71	
GLU ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.61 ± 0.84	5.40 ± 0.84	5.47 ± 0.66	5.63 ± 0.99	0.296
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.34 ± 0.58	1.70 ± 1.12	1.95 ± 1.78	1.97 ± 1.00	0.005
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.36 ± 1.21	5.04 ± 0.97	4.85 ± 1.02	4.78 ± 1.00	0.138
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mg/dL)	69.19 ± 12.99	61.32 ± 11.30	56.23 ± 10.87	50.61 ± 8.03	<0.001
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.93 ± 0.89	3.08 ± 0.93	2.83 ± 0.79	3.29 ± 1.10	0.023
单核细胞 ($\bar{x} \pm s, \times 10^3/\text{mm}^3$)	0.19 ± 0.06	0.25 ± 0.05	0.31 ± 0.06	0.40 ± 0.01	<0.001
cIMT ($\bar{x} \pm s$, cm)	0.058 ± 0.008	0.059 ± 0.009	0.061 ± 0.009	0.070 ± 0.014 ^{bdf}	<0.001
PWV-BS ($\bar{x} \pm s$, m/s)	5.55 ± 1.09	5.74 ± 1.28	6.14 ± 1.00 ^{ac}	6.53 ± 1.00 ^{bde}	<0.001
PWV-ES ($\bar{x} \pm s$, m/s)	7.88 ± 1.66	8.04 ± 1.63	8.77 ± 1.48 ^{ac}	9.70 ± 1.37 ^{bdf}	<0.001

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.001$, 与 Q1 组比较; ^c: $P < 0.05$, ^d: $P < 0.001$, 与 Q2 组比较; ^e: $P < 0.05$, ^f: $P < 0.001$, 与 Q3 组比较。

2.3 MHR 对 PWV-BS、PWV-ES 的影响

采用多元线性逐步回归分析, 分别以 PWV-BS、PWV-ES 为因变量, 以性别、年龄、BMI、心率、SBP、DBP、吸烟史、饮酒史、高血压病史、高脂血症史、脑梗

死病史、冠心病史、GLU、TG、TC、LDL-C、HDL-C、单核细胞、MHR 为自变量, 最终结果显示 MHR 是 PWV-BS ($r = 0.488, P < 0.001$) 及 PWV-ES ($r = 0.658, P < 0.001$) 的独立影响因素, 见表 2、3。

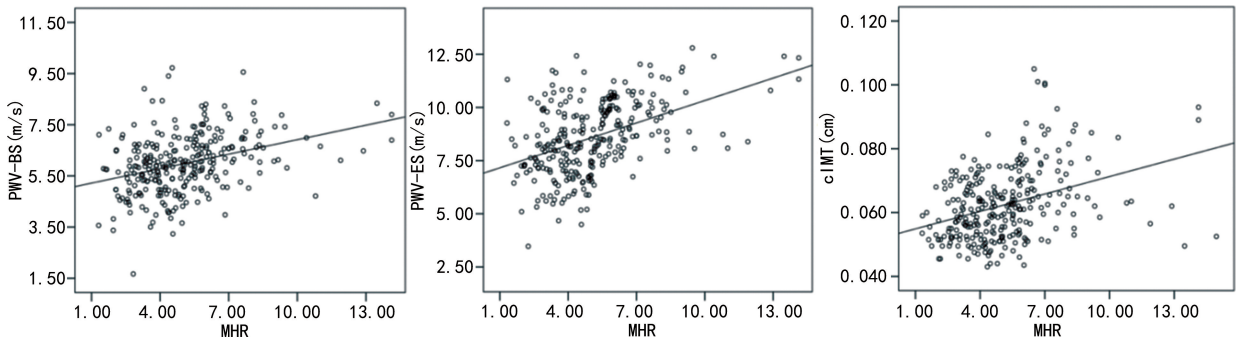


图2 PWV-BS、PWV-ES、cIMT与MHR的相关性分析

表2 PWV-BS影响因素的多元线性逐步回归分析

项目	B	β	标准误	t	P
常数	1.247		0.613	2.034	0.043
SBP	0.029	0.339	0.005	6.365	<0.001
MHR	0.147	0.282	0.028	5.291	<0.001

表3 PWV-ES影响因素的多元线性逐步回归分析

项目	B	β	标准误	t	P
常数	-2.097		0.871	-2.408	0.017
SBP	0.057	0.446	0.006	9.607	<0.001
MHR	0.250	0.326	0.037	6.790	<0.001
年龄	0.022	0.130	0.008	2.883	0.004
LDL-C	0.204	0.116	0.082	2.494	0.013

3 讨论

目前认为,动脉管壁的慢性炎症反应是AS的核心机制,并贯穿于心脑血管疾病发生、发展的始终^[1]。MHR是近年来出现的一种新型炎症指标,它融合了单核细胞与HDL-C的特性,即单核细胞的促炎、致内皮功能损伤、促AS斑块形成,与HDL-C的抗炎、抗氧化、抑制单核细胞活化和迁移、抗AS的相关生物疾病信息^[7],在理论上可为评估AS慢性炎症程度提供新的视角。大量研究已证实,MHR较单一的单核细胞或HDL更能准确、全面地预测AS的发生、发展及动脉斑块的形成^[8]。本研究亦证实,随着MHR的增高,AS相关危险因素BMI、SBP、TG、LDL-C均呈现增高趋势;而有吸烟史、饮酒史、冠心病史的参与者亦有较高的MHR;AYDIN等^[8]研究探讨了原发性高血压患者MHR与无症状靶器官损害之间的关系,发现MHR与cIMT存在正相关($r=0.486$)。这些都说明MHR与AS的风险密切相关。

近年来,随着研究者的不断深入,AS的表型描述早已不再局限于经典的血管形态学改变(如粥样硬化斑块形成及心脑血管事件的发生),AS所导致的动脉管壁微结构重塑及血管壁生物力学改变已成为新的研究热点。脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)是定量评估动脉弹性衰退及AS进展的重要及可靠手段^[5,9]。传统的PWV测量方法主要包括颈-股脉搏波

传导速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)及肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)等,但其血管长度测量易出现较大误差,且操作复杂,大大影响了其测值的稳定性及结果的可重复性^[10]。有别于上述传统PWV技术,ufPWV在原理层面利用瞬时超极速拍照技术描记管壁的运动轨迹并精确算出脉搏波瞬时通过取样框的速度。这不仅大大减少了传统PWV技术距离、时间测算的误差,操作也更加简便^[11]。本研究中随着MHR的增高,cIMT、PWV-BS及PWV-ES亦逐步升高;相关性分析结果显示,cIMT、PWV-BS和PWV-ES均与MHR存在正相关,但PWV-ES与MHR的相关度要明显高于PWV-BS及cIMT。这说明随着MHR的增高,动脉管壁不仅发生了形态学改变,且反映动脉僵硬程度的脉搏波传导速度也明显增加,同时还显示动脉弹性较cIMT与MHR存在更为密切的内在联系。

本研究Q4组的cIMT、PWV-BS、PWV-ES均明显高于其他组,但在Q3组与Q1组、Q2组间比较时,仅PWV-BS、PWV-ES存在差异。这说明MHR轻度增高即可导致可探测的颈动脉弹性衰退进展,而此时的颈动脉形态结构指标,如cIMT,还未发生明显的差异性改变。这与本课题组前期研究^[12]发现在cIMT还未增厚的人群中,AS风险组的动脉弹性已较正常成人发生明显衰退的研究结果相一致。而PWV-ES无论差异性还是相关性均优于其他指标,提示其在预测MHR轻度异常或早期AS时,可能具有更多的潜在参考价值。

本研究中进一步校正混杂因素后发现,PWV-BS与SBP、MHR呈正相关,而PWV-ES与SBP、MHR、年龄、LDL-C呈正相关。这说明MHR增高是动脉弹性衰退独立危险因素之一,亦说明其可能是AS潜在的独立危险因素之一。这与ZHOU等^[13]对baPWV的研究发现MHR是动脉硬化的危险因素,可以预测发生AS的风险的结论相吻合。而进一步分析上述因变量会发现,SBP的升高会增加血管的压力,容易引起内皮损伤和血管重塑,降低动脉的弹性^[14]。衰老会导致弹力纤维减少,胶原纤维增加,血管顺应性减低,导致血管壁PWV增高^[15-16]。LDL-C则是因为发生

脂质氧化后与巨噬细胞结合形成大量泡沫细胞,使脂质沉积,破坏血管内皮的完整性并损伤血管平滑肌细胞,加速脂质条纹与 AS 斑块的形成,导致动脉弹性减退^[17]。同时,增高的 MHR 预测 PWV-ES 增高较 PWV-BS 增高独立于更多的动脉粥样硬化危险因素,提示 PWV-ES 可能较 PWV-BS 更为稳健,更能全面地反映年龄、血脂异常等危险因素作用下的 AS 进展。单核细胞、HDL-C 并未进入最后的回归方程,证实 MHR 在评估 AS 的价值较两单一指标更优越。

综上所述,ufPWV 技术作为一种安全、可靠、便捷的新型超极速超声成像技术,其指标 PWV-ES 与反映动脉慢性炎症程度的 MHR 具有密切的内在联系,可作为定量评估颈动脉弹性变化及 AS 进展的可靠影像学手段。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] GANJALI S,GOTTO A M J R,RUSCICA M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases[J]. J Cell Physiol,2018,233(12):9237-9246.
- [3] 董秋婷,张彦,李莎,等.单核细胞与高密度胆固醇比值可预测冠心病患者心血管事件[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(7):686-690.
- [4] WANG H Y,SHI W R,YI X, et al. Assessing the performance of monocyte to high-density lipoprotein ratio for predicting ischemic stroke: insights from a population-based Chinese cohort[J]. Lipids Health Dis,2019,18(1):127.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):1-46.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016 修订版)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(10):833-853.
- [7] ULUSOY E K,BOLATTÜRK Ö F,GÖL M F. Relation between the novel marker monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and severity in multiple sclerosis[J]. Ann Indian Acad Neurol,2020,23(3):275-279.
- [8] AYDIN E,ATES I,FETTAH ARIKAN M, et al. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension[J]. Hypertens Res,2017,40(8):758-764.
- [9] MA Y,CHOI J,HOURLIER-FARGETTE A, et al. Relation between blood pressure and pulse wave velocity for human arteries[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2018,115(44):11144-11149.
- [10] VAN BORTEL L M,LAURENT S,BOUTOU YRIE P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity[J]. J Hypertens,2012,30(3):445-448.
- [11] MARAIS L,PERNOT M,KHETTAB H, et al. Arterial stiffness assessment by shear wave elastography and ultrafast pulse wave imaging: comparison with reference techniques in normotensives and hypertensives[J]. Ultrasound Med Biol,2019,45(3):758-772.
- [12] ZHU Z Q,CHEN L S,WANG H, et al. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity[J]. Eur Radiol,2019,29(3):1507-1517.
- [13] ZHOU Y,WANG L,JIA L, et al. The monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in the prediction for atherosclerosis: a retrospective study in adult Chinese participants[J]. Lipids,2021,56(1):69-80.
- [14] WANG B Y,LIU C Y,HSU P K, et al. Single-incision versus multiple-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy: a propensity-matched analysis[J]. Ann Surg,2015,261(4):793-799.
- [15] 张红,姜珏,周琦.极极速脉搏波技术定量评价健康成人颈动脉弹性的研究[J]. 临床超声医学杂志,2015,17(7):457-460.
- [16] CHOI S Y,OH B H,BAE PARK J, et al. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults[J]. J Atheroscler Thromb,2013,20(12):911-923.
- [17] BORÉN J,CHAPMAN M J,KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J,2020,41(24):2313-2330.