

# 高密度脂蛋白胆固醇与心血管剩余风险

苑聪<sup>1,2</sup> 综述, 吴洁<sup>1</sup> 审校

(南华大学 1. 附属第一医院心血管内科, 2. 心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 血脂异常; 高密度脂蛋白胆固醇; 冠心病; 他汀; 心血管剩余风险

[摘要] 血脂异常是动脉粥样硬化的最主要危险因素之一。从 20 世纪 60 年代开始, 大量的降低胆固醇临床试验均为“越低越好”的降脂理念奠定了坚固的循证医学基石。他汀类药物可通过降低低密度脂蛋白胆固醇而显著减低心血管事件发生。然而在一些低密度脂蛋白胆固醇已经达标, 甚至已降至 70 mg/dL 以下的患者中, 仍然存在着较高的心血管剩余风险。低水平的高密度脂蛋白胆固醇是其最主要的原因之一。因此目前, 即使大剂量的强化他汀治疗仍不能完全解决剩余风险的存在。而解决剩余风险的存在对进一步降低心血管病患者的风险又尤为重要。文章主要就高密度脂蛋白胆固醇与心血管剩余风险之间的关系及最新研究进展作进一步归纳和阐述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## High-Density Lipoprotein Cholesterol and Residual Cardiovascular Risk

YUAN Cong<sup>1,2</sup>, and WU Jie<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, University of South China; 2. Institute of Cardiovascular Disease and Key Lab for Arteriosclerosis, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Dyslipidemia; High-Density Lipoprotein Cholesterol; Coronary Heart Disease; Statin; Residual Cardiovascular Risk

[ABSTRACT] Dyslipidemia is one of the most important risk factors for atherosclerosis. From the 1960s, a large number of cholesterol-lowering clinical trials had laid a solid cornerstone of evidence-based medicine for the concept “the lower the better”. Statins can significantly reduce the occurrence of cardiovascular events by lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDLC). However, there is still high residual cardiovascular risk in some patients who have achieved lower levels of LDLC, even when LDLC < 70 mg/dL. High doses of intensive statin therapy can not completely solve the remnants of the residual risk. It is of great importance to solve the residual risk so as to further reduce the rates of cardiovascular events. This article aims to review the latest advances to clarify the relationship between high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and residual cardiovascular risk.

血脂异常是致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的最主要危险因素之一。而他汀是目前最常用的调脂药物。Baigent 等<sup>[1]</sup> 对过去 20 年共纳入 170000 例患者的 26 项随机临床试验结果荟萃分析表明, 他汀能有效降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDLC), 且每降低 LDLC 1.0 mmol/L 可减少约 20% 的主要心血管事件概率。但是, 在积极接受他汀治疗的患者中, 仍然存在着明显的心血管剩余风险<sup>[2]</sup>。即使 LDLC 已经达标, 甚至降至 70 mg/dL 以下, 低水平的高密度脂

蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDLC) 仍是这部分高风险人群的剩余风险危险因素之一<sup>[3,4]</sup>。为了更进一步降低冠心病患者的心血管事件风险, 人们逐渐又开始了对其他影响动脉粥样硬化疾病风险因素的探索, 如 HDLC。但 HDLC 究竟是否与心血管剩余风险有关? 尽管之前包括 Framingham 心脏病研究在内的多项流行病学调查均表明, HDLC 与心血管疾病风险呈明显负相关, 且独立于 LDLC 水平<sup>[5]</sup>, 但目前也有部分大规模临床试验的亚组分析, 如 JUPITER 研究<sup>[6]</sup>, 及系统回顾

[收稿日期] 2012-05-21

[基金项目] 湖南省科技厅重点项目 (2009SK2010)

[作者简介] 苑聪, 硕士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 cardiology@yahoo.cn。通讯作者吴洁, 博士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail 为 wujie702@yahoo.com.cn。

和荟萃分析<sup>[7,8]</sup>与之针锋相对。因此,有关 HDLC 与心血管剩余风险之间的关系仍不明确,其争论并没有休止,反而愈演愈烈。本文就 HDLC 与心血管剩余风险之间的关系作一综述。

## 1 剩余风险存在的相关证据

动脉粥样硬化的影响因素诸多,发病机制复杂,但“脂质滞留-反应”理论的科学依据却最为充分。随着这一学说的提出,以及多项大规模他汀降胆固醇临床试验的成功均为“低一点更好”的强化降脂理念奠定了坚固的循证医学基石。因此也从最初的标准他汀治疗进入到了强化他汀时代。尽管他汀安全有效,并且在 LDLC 进一步降低后整体可进一步获益<sup>[1,9,11]</sup>,但从他汀标准治疗至强化的过程演变来看,虽然心血管风险得到了进一步的下降,但残余风险依然存在。

### 1.1 标准他汀治疗中的心血管剩余风险证据

他汀治疗能够明显降低 5 年的主要冠状动脉事件、中风以及冠状动脉血运重建率<sup>[11]</sup>,但仍然不能有效阻止约 60% ~ 70% 的不良心血管事件发生<sup>[12]</sup>。回顾既往几项大规模的随机对照临床试验,如北欧辛伐他汀生存研究(4S)、胆固醇与复发事件研究(CARE)、空军/德克萨斯冠状动脉硬化预防研究(AFCAPS/TexCAPS)、以及普伐他汀对缺血心脏病的长期干预研究(LIPID)表明,积极的他汀治疗后,心血管事件仍继续存在于近 2/3 的冠心病患者中<sup>[13]</sup>。4S 研究是首次证明他汀治疗可使人群获益的大规模临床试验,对已知合并有高胆固醇血症的 4444 例冠心病患者进行了观察,与安慰剂对照组相比,治疗组显示出了明显的心血管事件减少,然而他汀治疗组仍有 20% 的心血管事件风险<sup>[14]</sup>。

### 1.2 强化他汀治疗中的心血管剩余风险证据

上述临床试验均是对标准他汀治疗疗效的观察。因此,人们首先想到的是有关他汀强化治疗“剂量达标”的问题。更加积极的他汀剂量加倍使 LDLC 降得更低一点是否可以解决风险的残余? 于是在治疗达新目标试验(TNT)中,患者被随机分入至阿托伐他汀 10 mg/d 组或 80 mg/d 组,前者 5 年的主要心血管事件率(MACE)为 10.9%,而 80 mg/d 组尽管 LDLC 降至 77 mg/dL,且 MACE 风险减少了 22% ( $P < 0.001$ ),但剩余风险依然高达 8.7%<sup>[15]</sup>。IDEAL 研究与 PROVE IT /TIMI-22 研究也一致支持了将 LDLC 降得更低一点的假说。但在 IDEAL 研究中,尽管大剂量的阿托伐他汀使 LDLC 已降

至 81 mg/dL,仍有 12% 的剩余风险<sup>[16]</sup>;PROVE IT /TIMI-22 研究中,LDLC 已降到了 62 mg/dL,22.4% 的剩余风险却依然存在<sup>[17]</sup>。2011 年美国心脏病年会上,SATURN 研究<sup>[18]</sup>的公布令人振奋。在这项研究中,两种强效他汀,即阿托伐他汀和瑞舒伐他汀进行了头对头的比较。尽管 40 mg 的瑞舒伐他汀最终将 LDLC 降至 62 mg/dL,80 mg 的阿托伐他汀将 LDLC 降至 70 mg/dL,且均达到了既往任何试验所未观察到的大比例斑块逆转,但是仍有近 1/3 的患者斑块继续进展,进一步地降低 LDLC 带来的剩余风险减少极其有限。

### 1.3 他汀治疗在糖尿病患者中的心血管剩余风险证据

糖尿病常被认为是冠心病的等危症。越来越多的冠心病患者同时合并有胰岛素抵抗或糖尿病等代谢异常。而糖尿病患者的脂代谢通常表现为低 HDLC 合并高甘油三酯(triglycerides, TG)。高 TG 与低水平 HDLC 之间的因果关系虽难以确定,但 TG 的增高在一定程度上可反映血浆中富含甘油三酯脂蛋白(triglycerides-rich lipoprotein, TRL)浓度的增加。血浆中的脂蛋白不断地进行相互脂质交换, TG 浓度越高,脂质交换的过程也就越活跃<sup>[19]</sup>。HDL 接受 TRL 转移的 TG 后可被肝酯酶降解形成小而致密的 HDL 颗粒,即 HDL 残粒。HDL 残粒颗粒直径变小,载脂蛋白 AI 含量下降,易被肾脏清除<sup>[20]</sup>,这是造成糖尿病患者低水平 HDL 的重要原因和主要机制。

胆固醇治疗试验(cholesterol treatment trialists' collaboration, CTT)荟萃分析显示,不论治疗组还是对照组,糖尿病患者的血管事件发生率都要高于非糖尿病患者,且心血管剩余风险更为突出<sup>[21]</sup>。此外,也有研究发现即使给予糖尿病患者强化的他汀治疗,仍有大约 77% 的心血管事件不能被他汀所预防<sup>[22]</sup>。

强化治疗后,LDLC 的进一步降低可导致更显著的心血管风险减少。但无论 LDLC 的最终控制目标还是他汀使用的剂量,不论是否合并有糖尿病,剩余风险都依然存在。欧美心血管专家更是提出了“强化他汀时代的剩余风险”这一学说。而就胆固醇降低与冠心病事件减少的模式而言,4S 研究支持线性模式理论:LDLC 的下降幅度与冠状动脉事件之间呈曲线关系,但随着 LDLC 的进一步下降,冠状动脉事件危险降低幅度也逐渐变小;而 CARE 研究支持阈值模式理论:即当 LDLC 降低至 2.6 mmol/L 以下时,进一步降低冠状动脉事件发生危险的幅

度也极其有限。因此,无论是曲线模式还是阈值模式,在当前日趋将 LDLC 降至极限的同时,单独依靠他汀还不足以彻底逆转疾病进程,以他汀为主的单一调脂治疗尚不能完全解决剩余风险的存在。

## 2 高密度脂蛋白胆固醇与心血管剩余风险

血脂异常的心血管危险除了与 LDLC 相关以外,还与高 TG 水平以及低 HDLC 水平相关。高 TG 合并低 HDLC 在糖尿病患者中常伴随存在,是心血管剩余风险的重要因素<sup>[3,4]</sup>。但目前有关 HDLC 与心血管剩余风险之间的关系仍需进一步验证。

### 2.1 高密度脂蛋白胆固醇与心血管风险相关的证据

1977 年, Gordon 等<sup>[5]</sup>公布的 Framingham 心脏病学研究第一次报道了低水平的 HDLC 与冠状动脉疾病有关。此后的一项包括 Framingham 研究(FHS)、临床脂质异常随访研究(LRCF)、临床脂质异常冠心病预防研究(LRCPT)和多因素危险干预研究(MRFIT)在内的四项前瞻性研究荟萃分析,在调整 LDLC 水平的影响,以及血压、吸烟、体质指数、年龄等危险因素后发现,每升高 0.03 mmol/L (1 mg/dL) HDLC 可减少男性 2%、女性 3% 的冠心病风险<sup>[23]</sup>。晚近将弗莱明翰研究中接受调脂治疗的受试对象数据进行事后分析表明, HDLC 水平的升高与心血管事件风险的降低有关,且独立于其他脂质水平<sup>[24]</sup>。部分人群研究也明确指出 HDLC 与心血管事件之间呈明显的负相关,且提示在他汀治疗组患者当中,低水平的 HDLC 可能是剩余风险的重要原因<sup>[25]</sup>。最近, Jafri 等<sup>[26]</sup>对过去 20 项随机对照试验结果的荟萃分析表明, HDLC 水平与心血管事件风险呈明显负相关。无论是否接受他汀治疗,这种关系均持续存在,且独立于 LDLC、年龄、他汀药物使用的效力、高血压、糖尿病,以及是否吸烟等因素。这是迄今为止有关低 HDLC 与心血管事件风险之间最强有力的荟萃分析证据。

就临床证据而言, TNT 研究的事后分析表明,阿托伐他汀 10 mg 治疗组中患者 HDLC 水平对主要心血管事件风险具有预测性,且在 LDLC < 70 mg/dL 时, HDLC 依然是心血管风险事件的独立预测因子,低水平 HDLC 的主要心血管事件风险仍然要高于高水平 HDLC 的患者 ( $P = 0.03$ )<sup>[3]</sup>。在控制糖尿病心血管风险行动试验(action to control cardiovascular risk in diabetes, ACCORD)降脂分支研究<sup>[27]</sup>中,对血浆 HDLC < 0.88 mmol/L 合并 TG > 2.3 mmol/L 的亚组研究发现,其发生心血管事件的风险

与对照组相比增加了 70%。

### 2.2 高密度脂蛋白胆固醇水平一定与心血管剩余风险相关吗

回顾既往大规模的随机对照临床试验,唯独 TNT 研究的亚组分析结果是肯定的。但就 TNT 研究事后分析而言,阿托伐他汀 10 mg 治疗组的 HDLC 水平才与剩余风险呈明显的负相关,而在接受阿托伐他汀 80 mg 的剂量后这种相关性却无显著差异。目前有针对该现象的一种解释是:在接受大剂量的他汀治疗后, LDLC 水平本身就可以降低到一个极低的水平,风险性大幅度降低,从而掩盖了 HDLC 升高带来的额外益处<sup>[28]</sup>。这种可能性的存在对于评估他汀的一级预防价值尤为重要,但至今仍不明确。

在 JUPITER 试验事后分析中,瑞舒伐他汀治疗组的 HDLC 和 ApoA I 水平也均不能有效预测心血管剩余风险,其确切的原因也尚不明确。尽管研究参与者的入选条件是高敏 C 反应蛋白水平 > 2 mg/L 的成年人,但均没有合并糖尿病、心血管疾病,基线时 LDLC 水平也 < 3.37 mmol/L。因此有学者推测可能与研究所纳入的这部分人群本身风险分层就较低有关,或者是否还存在着 HDLC 以外的其他决定性剩余风险因素<sup>[28]</sup>。

ACCORD 试验降脂分支研究是对糖尿病患者血管风险的首次探索。研究发现,对于 HDLC < 0.88 mmol/L 合并 TG > 2.3 mmol/L 的患者,联合他汀与非诺贝特可使剩留心血管风险降低 31%<sup>[27]</sup>。但是, ACCORD 试验降脂分支研究终究只是一个亚组研究,且基线 HDLC < 0.88 mmol/L 合并 TG > 2.3 mmol/L 的比例只占 17% 左右。因此,专门针对该人群的大样本随机临床研究有待进一步验证。

此外,在美国心脏病 2011 年会上公布的 AIM-HIGH 研究<sup>[29]</sup>同样也引起了广泛的关注。该研究收入 3414 例明确有心脏病史、低 HDLC 以及高 TG 的患者。尽管缓释烟酸治疗组升高了 HDLC 和降低了 LDLC 及 TG,但并未显著降低心血管疾病发病率,且缺血性脑卒中有轻度却无法解释的增加。由此来看,似乎提升 HDLC 也未必能减少心血管剩余风险。但这种结论为之过早。(1)首先,研究所纳入的人群本身就较为稳定,并排除了最近有过急性冠状动脉综合征或心肌梗死住院史等相对危险分层较高的患者。这种设计很难代表整个冠心病患者群体,阴性结果缺乏实际意义。(2)为了保持 LDLC 之间的尽量均衡,对照组和治疗组均接受了他汀治疗。对于已经采取了优化治疗的基础上,



LDLC 已降至较低水平,也很难再得出临床事件的差异。(3)况且 HDLC 最终升高的幅度也仅 10% ~ 15%,较难转化为临床获益。因此,该研究很难验证 HDLC 的假说。

### 3 有关高密度脂蛋白胆固醇与剩余风险争议的思考

尽管目前已公布的人群流行病学调查研究和大规模临床试验,以及对此进行的各种荟萃分析对于 HDLC 与剩余风险之间的关系仍存在着诸多的不一致性,但也因此引发了人们对 HDL 更深入的思考以及有关 HDL“质”与“量”的一场更激烈的辩论。

首先,评价的手段,即 HDLC 的检测方法缺陷将从一开始就会影响到评价的精确度。由于时间和成本的限制,如今大多医院和实验室采用的均是试剂直接检测的方法。但众多临床医生却不知这种直接检测 HDLC 的方法存在着较大变异性。Miller 等<sup>[30]</sup>对目前国际上常用的直接检测 HDLC 技术进行研究,表明,这些直接检测 HDLC 的方法都不满足 NCEP ATPIII 推荐的最小变异系数,而且随着血浆 TG 浓度的进一步增加,这种变异增大。

其次,评价的对象。HDL 远比 LDL 要复杂的多。HDL 亚组分在结构上所存在的异质性主要是由其载脂蛋白及其他脂类、相关酶等物质的相对含量和质量的差异所造成,并因此表现出各自不同的代谢、功能和临床意义<sup>[31]</sup>,且不同的 HDL 亚组分颗粒对于冠心病血管事件预测以及心脏保护作用也均不一致<sup>[31,32]</sup>。人体循环状态下的任何改变都有可能改变 HDL 的结构和组成,低度的炎症反应状态或者是轻微的饮食差异都有可能产生不同的 HDL 颗粒<sup>[33,34]</sup>。HDL 的这种复杂性也在一定程度上从分子生物学的角度解释了目前争议的焦点。那么,(1)HDL 亚组分颗粒浓度是否比 HDLC 更具有预测价值?最新的 MESA 研究(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)<sup>[35]</sup>对不同民族、种族、性别的受试者在颈动脉内膜中膜厚度(cIMT)和心血管事件的变化进行了比较,研究发现:①HDL 颗粒浓度在预测 cIMT 以及主要心血管事件风险方面与 HDLC 相比具有更强的相关性;②这种关系在调整 LDL 颗粒浓度后持续存在;③不同的 HDL 颗粒浓度均能有效预测未来心血管事件的发生;④更高浓度的大、中、小 HDL 颗粒与更低的心血管事件风险相关。(2)尽管从 MESA 研究来看,HDL 颗粒浓度对心血管事件的预测要优于 HDLC,但毕竟本质仍是对 HDL 的

一种定量反映。也有学者提出了不仅应关注 HDL 结构和功能的“复杂性”,更应考虑 HDL 功能的“动态性”。最近,Khera 等<sup>[36]</sup>首次证明了 HDL 将胆固醇从巨核细胞转运的能力与动脉粥样硬化疾病的发生和进展程度是密切相关的,且这并不能用 HDLC 的水平来度量。评价 HDL 的胆固醇转运功能是从动态的角度反映 HDL 与动脉粥样硬化疾病之间的关系。而这种动态的观点其实更加符合人体机体本身代谢的特点。而 Posadas-Sánchez 等<sup>[37]</sup>的进一步研究也证实了相似的观点,在 LDLC < 70 mg/dL 的他汀治疗组人群中,胆固醇转运能力与 cIMT 和造影确诊冠心病的可能性成显著负相关。但 Alwaili 等<sup>[38]</sup>最新的研究结果又与之相悖。研究发现,在急性冠状动脉综合征患者的炎症反应状态下由 HDL 介导的胆固醇逆转能力并没有降低,反而由 HDL 介导的其他多效性功能的受损(如:血管内皮功能的受损、氧化脂蛋白水平的升高、易血栓状态的激活等)参与了急性冠状动脉综合征的发生和发展,且与最终不稳定斑块的形成有关。因此,究竟应如何来评价 HDL 与心血管风险之间的关系,还有待进一步考究。

### 4 小 结

总之,尽管升高 HDLC 在之前的动物实验中观察到了较多的获益,甚至是斑块的逆转<sup>[39]</sup>。但基于目前的人群流行病学调查、临床试验和荟萃分析,尚不能对 HDLC 与心血管剩余风险之间的关系作一准确定论。对于荟萃分析结果需科学的对待。而对于临床试验的亚组分析,则更需谨慎。有关这些结果的分析,首先应考虑样本量是否充分。此外,入组标准以及研究实施过程中的干预力度是否足够等都是需要我們考虑的因素。因此,我们所需要的是未来那些大样本的专门针对 HDLC 进行靶向治疗的前瞻性临床试验来帮助我们验证 HDLC 与心血管剩余风险之间的假说。但是,我们也不能过分期待仅靠调脂措施就能将心血管风险降至为零。这是一种对疾病机制的混淆。毕竟,动脉粥样硬化不是一种血脂病,脂质学说只是其中一个重要的方面。而眼前这些资料的阴性结果判读和分析,并不能阻止临床医生指导 LDLC 已达标的患者,尤其是那些合并代谢综合征和糖尿病的心血管患者通过有效的戒烟、改善饮食结构、控制体重等生活方式的措施来提高 HDLC 从而进一步获益。就调脂策略而言,不应局限于“强化降脂”,而应更加积极“全面

调脂”;不应盲目追求“剂量达标”,而应更加关注“疗效达标”。有关升高 HDLC 的治疗理念是否正确,也期望通过正在进行的 HPS2-THRIVE 研究能够找到答案。

#### [参考文献]

- [1] 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): 1 670-681.
- [2] Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106 (6): 757-763.
- [3] Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (13): 1301-310.
- [4] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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): 1 345-361.
- [5] Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study [J]. *Am J Med*, 1977, 62 (5): 707-714.
- [6] Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. JUPITER Study Group. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9738): 333-339.
- [7] Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review [J]. *JAMA*, 2007, 298 (7): 786-798.
- [8] Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis [J]. *BMJ*, 2009, 338: b92.
- [9] Armitage J. The safety of statins in clinical practice [J]. *Lancet*, 2007, 370 (9601): 1 781-790.
- [10] Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult 2009 recommendations [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25 (10): 567-579.
- [11] Reiner Z, Catapano AL, De BG, 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): 1 769-818.
- [12] Shah PK, Kaul S, Nilsson J, et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I [J]. *Circulation*, 2001, 104 (19): 2 376-383.
- [13] Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (7): 1 225-228.
- [14] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [J]. *Lancet*, 1994, 344 (8934): 1 383-389.
- [15] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (14): 1 425-435.
- [16] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 294 (19): 2 437-445.
- [17] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (15): 1 495-504.
- [18] Nicholls SJ, Borgman M, Nissen SE, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (22): 2 078-087.
- [19] 林旻洁, 赵水平. 甘油三酯与冠心病发病关系及机制的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(12): 1 043-046.
- [20] 宁小晖, 彭道泉. 肥胖与高密度脂蛋白代谢异常研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(12): 1 041-044.
- [21] Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, et al. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis [J]. *Clin Ther*, 2009, 31 (2): 236-244.
- [22] Alagona P. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy [J]. *Am J Manag Care*,

2009, 15 (3 Suppl): S65-S73.

- [23] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies [J]. *Circulation*, 1989, 79(1): 8-15.
- [24] Grover SA, Kaouache M, Joseph L, et al. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169 (19): 1 775-780.
- [25] Shah PK. High-density lipoprotein mimetics: focus on synthetic high-density lipoprotein [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100 (11 A): S62-S67.
- [26] Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153 (12): 800-808.
- [27] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (17): 1 563-574.
- [28] Shah PK. Residual risk and high-density lipoprotein cholesterol levels: is there a relationship? [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12(2): e55-e59.
- [29] The AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (24): 2 255-267.
- [30] Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures [J]. *Clin Chem*, 2010, 56 (6): 977-986.
- [31] Camont L, Chapman J, Kontush A. Functionality of HDL particles: heterogeneity and relationships to cardiovascular disease [J]. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*, 2011, 3: 258-266.
- [32] Rye KA, Barter PJ. Predictive value of different HDL particles for the protection against or risk of coronary heart disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821 (3): 473-80.
- [33] Patel PJ, Khera AV, Jafri K, et al. The anti-oxidative capacity of high-density lipoprotein is reduced in acute coronary syndrome but not in stable coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (20): 2 068-075.
- [34] de la Llera Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (2): 390-394.
- [35] Mackey RH, Greenland P, Goff DC, et al. The relationship of HDL cholesterol and HDL particles to carotid atherosclerosis and incident cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Abstracts from the American Heart Association Joint Conference: Nutrition, Physical Activity and Metabolism and Metabolism and CVD Epidemiology and Prevention 2011 Scientific Sessions [J]. 2011, 331. Abstract P410.
- [36] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (2): 127-135.
- [37] Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Mendoza-Pérez E, et al. Cholesterol efflux and metabolic abnormalities associated with low high-density-lipoprotein-cholesterol and high triglycerides in statin-treated coronary men with low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109 (5): 636-641.
- [38] Alwaili K, Bailey D, Awan Z, et al. The HDL proteome in acute coronary syndromes shifts to an inflammatory profile [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821 (3): 405-15.
- [39] Iacob AO, Choudhury RP. Targeting HDL-cholesterol to reduce residual cardiovascular risk [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23 (2): 172-174.

(此文编辑 许雪梅)