

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-11-1120-06

心肌梗死患者血清低密度脂蛋白亚组分及与临床生物化学指标的相关性

米春芳, 刘庆平

(辽宁省糖脂代谢研究重点实验室 大连大学生命科学与技术学院, 辽宁省大连市 116622)

[关键词] 急性心肌梗死; 陈旧性心肌梗死; 低密度脂蛋白亚组分; 总胆固醇; 载脂蛋白 B; 肌酸激酶同工酶; 心肌肌钙蛋白 T

[摘要] 目的 探讨心肌梗死患者血清低密度脂蛋白(LDL)亚组分的分布特征并分析其与急性心肌梗死、陈旧性心肌梗死患者血清临床生物化学指标的相关性。方法 采集并筛选 14 例急性心肌梗死患者、24 例陈旧性心肌梗死患者和 19 例健康体检者的新鲜血清,采用 Lipoprint 脂蛋白亚类分析系统检测血清 LDL 亚组分组成和含量。结果 急性心肌梗死和陈旧性心肌梗死患者血清 LDL 平均粒径、I-LDL 含量和百分比显著降低($P<0.01$),小 LDL(S-LDL)含量和百分比显著升高($P<0.01$);从急性心肌梗死到陈旧性心肌梗死血清 S-LDL 尤其是 LDL_{5C} 、 LDL_{6C} 、 LDL_{7C} 与血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、载脂蛋白 B(ApoB)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)的相关性发生了显著性变化。结论 LDL 粒径的降低,S-LDL 含量与百分比的升高,较 LDLC 浓度的单独升高对心肌梗死患者的精准检测和诊断有非常重要的指导意义,血清 LDL_{5C} 、 LDL_{6C} 、 LDL_{7C} 与临床生物化学指标相关性的检测对临床诊断心肌梗死以及鉴别诊断急性心肌梗死、陈旧性心肌梗死有极大的辅助诊断价值。

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

The correlation between serum low density lipoprotein subfractions and clinical biochemical indicators in patients with myocardial infarction

MI Chun-Fang, LIU Qing-Ping

(Key Laboratory of Glucolipid Metabolism in Liaoning Province & College of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian, Liaoning 116622, China)

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Old myocardial infarction; Low density lipoprotein subfractions; Total cholesterol; Apolipoprotein B; Creatine kinase isoenzyme; Cardiac troponin T

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the distribution characteristics of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions in patients with myocardial infarction and to analyze the correlation between the subfractions and serum clinical biochemical indicators in patients with acute myocardial infarction (AMI) and old myocardial infarction (OMI). **Methods** The fresh serum of 14 patients with acute myocardial infarction (AMI), 24 patients with old myocardial infarction (OMI) and 19 healthy subjects at the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from June to December in 2015 were collected and screened. Plasma LDL subfractions composition and content were determined by Lipoprint subclass analysis system. **Results** Serum LDL average particle diameter, the content and percentage of I-LDL were significantly decreased ($P<0.01$), and the content and percentage of S-LDL were significantly increased in acute myocardial infarction and old myocardial infarction ($P<0.01$). From acute myocardial infarction to old myocardial infarction, serum S-LDL, especially correlation of LDL_{5C} , LDL_{6C} , LDL_{7C} and serum TC, LDLC, ApoB, CK-MB, cTnT had undergone significant changes. **Conclusion** Compared with LDLC concentration increase, the decrease of LDL particle size and the increase of S-LDL content and percentage were very important for the accurate detection and diagnosis of patients with clinical myocardial infarction. The correlation between serum LDL_{5C} , LDL_{6C} , LDL_{7C} and clinical biochemical indicators have great diag-

[收稿日期] 2017-01-09

[修回日期] 2017-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目资助(81673494)

[作者简介] 米春芳,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 1204906253@qq.com。通讯作者刘庆平,博士,教授,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 qingpingliu40@126.com。

nostic value for the diagnosis of acute myocardial infarction and the differential diagnosis of acute myocardial infarction.

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病患者一支或多支血管管腔狭窄而侧支循环未及时充分建立, 心肌出现严重持久的缺血缺氧而引起, 可导致心源性休克甚至猝死。急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是指由于冠状动脉供血急剧减少或中断, 引起相应的的心肌细胞发生严重而持久的急性缺血性坏死, 按病情发展过程, 心肌梗死发生 8 周以上者称为陈旧性心肌梗死 (old myocardial infarction, OMI)。低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 是冠心病等心血管疾病的独立致病因素, 且与 LDL 亚组分的颗粒大小以及在血中的相对含量有关, LDL 亚组分组成异常与动脉粥样硬化、冠心病的发生发展密切相关^[1]。LDL 主要负责把胆固醇从肝脏运送到全身外周组织细胞, 是血液中胆固醇的主要载体蛋白, 主要通过其外周蛋白 ApoB100 和脂类形成的配体结构被靶细胞 LDL 受体识别利用。LDL 在体内可被氧化成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 当 LDL 尤其是氧化修饰的 ox-LDL 在血液中长期过量积累时, 它携带的胆固醇便积存在动脉壁上, 致使单核细胞分化而成的巨噬细胞泡沫化, 形成脂质蓄积的疏松样动脉粥样硬化巢, 启动动脉粥样硬化和冠心病的发生发展^[2]。目前对冠心病患者血清 LDL 亚组分的分布特征已有较多研究, 大量研究已证实小而密 LDL 的增加与心血管疾病的风险呈正相关^[3], 而且研究表明评估 LDL 亚组分和 LDL 粒径已成为量化致动脉粥样硬化脂蛋白亚组分的一个更为可靠的方法^[4]。最新 Lipoprint LDL 分析系统 (Quantimetrix) 把 LDL 分为 7 个亚组分^[5], LDL₁ 被归为大 LDL (large low density lipoprotein, L-LDL), LDL₂ 被归为中 LDL (intermediate low density lipoprotein, I-LDL), LDL₃~LDL₇ 被归类为小 LDL (small low density lipoprotein, S-LDL)。LDL 亚组分对冠心病等心血管疾病的致病机制尚未清晰, 有关 LDL 亚组分与心肌梗死患者临床生物化学指标的相关性研究也鲜有报道。因此, 本研究以 LDL 亚组分为切入点, 采用 Lipoprint 脂蛋白亚组分分析系统检测心肌梗死患者血清 LDL 亚组分组成和含量, 阐明心肌梗死患者血清 LDL 亚组分分布特征, 对心肌梗死患者血清 LDL 亚组分与 AMI、OMI 患者临床生物化学指标的相关性进行分析, 旨在从血清 LDL 亚组分层面了解心肌梗死等心血管疾病的危险因素, 为临床心肌梗死等冠心病的不同发病阶段提供精

准预防、诊断和治疗依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 6 月至 12 月在大连医科大学附属第二医院就诊的 38 例冠心病患者, 其中急性心肌梗死 14 例, 陈旧性心肌梗死 24 例, 收集血清; 同时收集 19 例健康体检者血清。本研究已经通过医院伦理委员会批准, 纳入研究的对象均已签署知情同意书。

1.2 诊断及纳入标准

1.2.1 心肌梗死诊断标准 AMI 采用美国心脏病协会 (AHA)、ACC、ESC、世界心脏联盟和 WHO 一起修订的心肌梗死诊断标准: 心脏生物化学标志物, 最好是心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT), 其次是肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB) 增高或增高后降低, 至少有一次数值超过参考值上限的 99%, 并有以下至少一项心肌缺血的证据: ① 缺血症状; ② 新的心肌缺血的心电图变化, 即新的 ST 段改变或左束支传导阻滞; ③ 心电图出现病理性 Q 波; 影像学证据提示新的活力心肌丧失或新的区域性心脏室壁运动异常。OMI 诊断标准: ST 段恢复正常或轻微降低; T 波导致变浅或直立; 残留异常 Q 波, 少数患者可在梗死愈合过程中消失; 依据明尼苏达编码内容, 符合下列一项即可诊断为 OMI: ① I、II、V2~V6 任何导联中 $Q \geq 1/3R$, $Q \geq 0.04$ s; ② I、II、V2~V6 任何导联中 $Q \geq 0.04$ s; ③ aVL 导联中 $Q \geq 0.04$ s, R 波 ≥ 0.3 MV; ④ III、aVL 导联中的 $Q \geq 0.05$ s, 而 aVF 导联中的 $Q \geq 0.1$ s; ⑤ aVF 导联中 $Q \geq 0.05$ s; ⑥ V2~V6 导联有 Q 波, 而临近右胸导联存在 R 波 (V1 呈 RS 型); ⑦ V1~V4 呈 QS 型或 V1~V6 全部 QS 型。

1.2.2 心肌梗死纳入标准 38 例冠心病患者均为大连医科大学附属第二医院住院患者, 其中男 22 例, 女 16 例, 年龄 44~86 岁, 平均 68 ± 10 岁。根据病史、心电图及心肌酶学诊断为 AMI 14 例, OMI 24 例, 38 例患者都经冠状动脉造影证实。排除有肝、胆、肾、内分泌疾病及近 1 个月内服用过调脂药物的患者。

1.2.3 健康对照组纳入标准 19 例在大连医科大学附属第二医院体检的健康体检者, 其中男 4 例, 女 15 例, 年龄 27~69 岁, 平均 43 ± 12 岁, 经询问病

史及体检,排除心、肺、肝、肾、内分泌及其他脂代谢相关的疾病。

1.3 一般资料收集

记录所有研究对象的姓名、性别、年龄、身高、体重、吸烟、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史等。

1.4 标本采集及生物化学指标测定

清晨空腹抽取静脉血,离心分离血清,经全自动生化分析仪测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、载脂蛋白AI(apolipoprotein AI, ApoAI)、CK-MB、cTnT含量^[6]。将每组血清逐个分装保存备用。

1.5 血清 LDL 亚类组成、含量检测

采用 Lipoprint 脂蛋白亚组分析检测系统检测 4℃保存的血清 LDL 亚组分,并使用 Lipoprint 专业数据分析系统计算出 LDL 各个亚组分浓度及所占百分比^[7-9]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有资料进行正态性检验,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康对照组、AMI 组和 OMI 组临床生物化学指标分析

AMI 组和 OMI 组年龄、性别比例、BMI、吸烟史、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史与健康对照组存在显著性差异。与健康对照组相比,AMI 和 OMI 组血清 TC 浓度降低,LDLC 浓度升高,HDLC 和 ApoAI 浓度显著性降低,TG 和 ApoB 浓度显著性升高,但是 AMI 组 CK-MB 和 cTnT 浓度显著性升高,OMI 组 CK-MB 和 cTnT 浓度却显著性降低;从 AMI 组到 OMI 组血清 ApoAI 浓度显著性升高,CK-MB 和 cTnT 浓度显著性降低,其他指标没有显著性差异(表 1)。

表 1. 健康对照组、AMI 组和 OMI 组临床生物化学指标差异分析

Table 1. Differences in clinical biochemical parameters of healthy controls, AMI and OMI patients

指标	健康对照组($n=19$)	AMI 组($n=14$)	OMI 组($n=24$)
男性[例(%)]	4(21.1)	8(57.1) ^b	14(58.3) ^b
年龄(岁)	42.53±12.05	67.29±9.68 ^b	68.96±10.17 ^b
BMI(kg/m ²)	22.76±3.18	27.07±3.97 ^b	25.67±3.46 ^b
吸烟[例(%)]	4(21.1)	7(50.0) ^b	13(54.1) ^b
高血压[例(%)]	3(15.8)	13(92.9) ^b	20(83.3) ^b
糖尿病[例(%)]	1(5.2)	7(50.0) ^b	9(37.5) ^b
冠心病家族史[例(%)]	0(0)	3(21.4) ^b	5(20.8) ^b
TC(mg/dL)	167.81±21.01	164.08±23.85	161.57±32.65
TG(mg/dL)	73.59±28.37	130.92±86.34 ^a	136.77±87.87 ^b
LDLC(mg/dL)	107.05±21.20	117.64±27.87	113.21±26.72
HDLC(mg/dL)	42.89±8.83	30.21±6.55 ^b	29.29±7.21 ^b
ApoB(g/L)	0.78±0.29	0.84±0.16	0.82±0.18
ApoAI(g/L)	1.44±0.32	1.09±0.16 ^{bd}	1.25±0.17 ^b
CK-MB(μg/L)	5.39±10.2	41.16±63.16 ^{bed}	0.63±0.37 ^b
cTnT(μg/L)	0.07±0.05	20.78±33.15 ^{bed}	0.06±0.15 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与健康对照组比较;c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 OMI 组比较。

2.2 健康对照组、AMI 组和 OMI 组血清 LDL 亚组分组成及含量比较

与健康对照组相比,AMI 组和 OMI 组血清 L-LDL 含量和百分比降低,LDL 平均粒径和 I-LDL 含量和百分比显著性降低,S-LDL 含量和百分比显著性升高;从 AMI 到 OMI,患者血清各 LDL 亚组分都没有明显的升高或降低的趋势(表 2 和图 1)。

2.3 AMI、OMI 患者血清 LDL 亚组分与临床生物化学指标的相关性分析

AMI 组 LDL_{5C} 、 LDL_{6C} 、 LDL_{7C} 分别与血清 TC、LDLC、ApoB 显著正相关,而 OMI 组 LDL_{2C} 、 LDL_{3C} 、 LDL_{4C} 分别与血清 TC、LDLC、ApoB 显著正相关;AMI 组 LDL_{6C} 、 LDL_{7C} 分别与血清 CK-MB、cTnT 显著正相关, LDL_{3C} 与血清 CK-MB 显著正相关,OMI 组

LDL_{5c}、LDL_{6c}与CK-MB显著负相关,LDL各亚组与血清cTnT没有相关性;从AMI组到OMI组LDL各

亚组与血清TG、HDLC、ApoAI没有相关性(表3)。

表2. 健康对照组、AMI组和OMI组患者血清LDL亚组分胆固醇组成和含量比较

Table 2. Comparison of serum LDL subfractions cholesterol composition and content in healthy control group, AMI and OMI patients

指标	健康对照组(n=19)	AMI组(n=14)	OMI组(n=24)
L-LDL(mg/dL)	13.58±8.92	11.64±3.97	11.92±6.05
I-LDL(mg/dL)	18.58±11.68	10.5±3.08 ^a	9.92±4.51 ^a
S-LDL(mg/dL)	28.63±20.16	54.50±20.98 ^a	51.75±16.39 ^a
L-LDL(%)	8.05±5.22	7.14±1.80	7.28±2.91
I-LDL(%)	10.83±6.41	6.38±1.83 ^a	5.99±1.97 ^a
S-LDL(%)	17.08±11.54	32.64±7.74 ^a	31.37±5.77 ^a
LDL平均粒径(Å)	253.89±10.48	243.29±5.40 ^a	243.58±2.73 ^a

^a为P<0.01,与健康对照组比较。

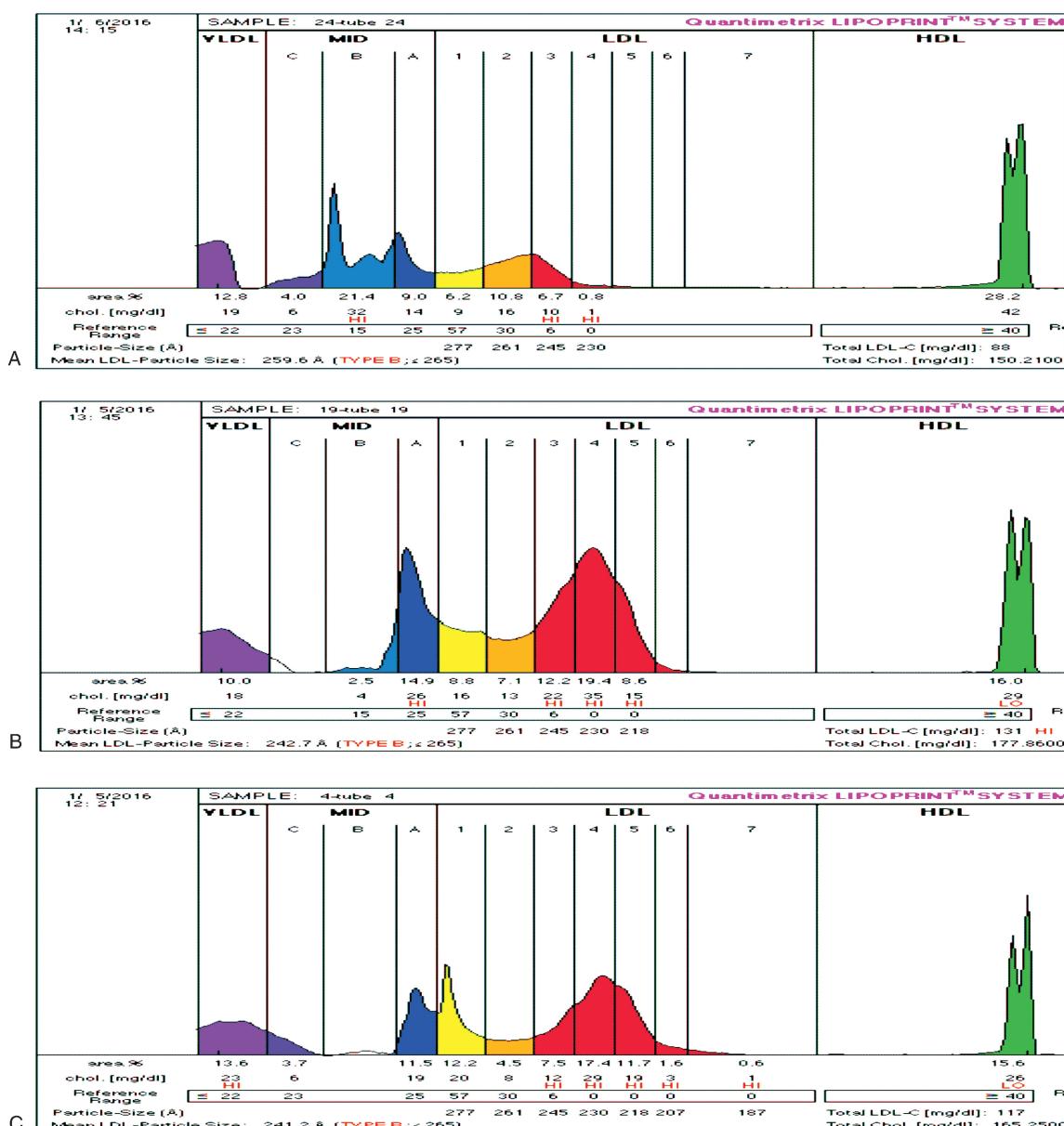


图1. Lipoprint LDL脂蛋白亚组分布特征图谱 A为健康对照组,B为AMI组,C为OMI组。

Figure 1. Lipoprint LDL lipoprotein subclass distribution profile

表 3. AMI、OMI 患者血清 LDL 亚组分与临床生化指标的相关性分析**Table 3. Correlation between serum LDL subfractions and clinical biochemical indicators in patients with AMI and OMI**

参 数	LDL _{1C}		LDL _{2C}		LDL _{3C}		LDL _{4C}		LDL _{5C}		LDL _{6C}		LDL _{7C}		
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	
TC	AMI	0.635	0.015	ns		ns		ns		0.754	0.002	0.704	0.005	0.705	0.005
	OMI	0.549	0.005	0.667	0.000	0.573	0.003	0.692	0.000	0.504	0.012	0.406	0.049	ns	
TG	AMI	ns		ns		ns		-0.548	0.042	ns		ns		ns	
	OMI	ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns	
LDLC	AMI	0.717	0.004	ns		ns		ns		0.823	0.000	0.764	0.001	0.747	0.002
	OMI	0.484	0.017	0.753	0.000	0.634	0.001	0.611	0.002	0.426	0.038	ns		ns	
HDLC	AMI	ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns	
	OMI	ns		0.632	0.001	0.635	0.001	0.535	0.007	ns		ns		ns	
ApoB	AMI	0.693	0.006	0.655	0.011	ns		ns		0.763	0.001	0.720	0.004	0.713	0.004
	OMI	0.422	0.040	0.619	0.001	0.574	0.003	0.582	0.003	0.445	0.029	0.446	0.029	ns	
ApoAI	AMI	ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns	
	OMI	ns		ns		ns		0.427	0.038	0.416	0.043	0.371	0.074	ns	
CK-MB	AMI	ns		ns		ns		ns		ns		0.740	0.002	0.759	0.002
	OMI	ns		ns		0.578	0.003	ns		-0.470	0.021	-0.445	0.029	ns	
cTnT	AMI	ns		ns		ns		ns		ns		0.598	0.024	0.623	0.017
	OMI	ns		ns		ns		ns		ns		ns		ns	

3 讨 论

冠状动脉疾病引发的心肌梗死是一种严重威胁生命的致死性疾病^[10]。其重要危险因素血脂异常如 LDLC 浓度的异常升高, 强烈关乎到心肌梗死等心血管疾病的发生发展^[11-12]。然而以往的临床试验表明, 单独或联合使用降脂药物他汀类治疗, 强化降低 LDLC 浓度, 并没有延缓动脉粥样硬化的进展或降低心血管事件的发病率^[13-15], 因此近年来在心血管精准检测与治疗领域, 除降低血清 LDLC 水平之外, 对于引发心血管疾病脂蛋白精细亚组分表现出一个极大的兴趣^[16]。这个兴趣产生的原因可能与一个事实有关, 致动脉粥样硬化 LDL 颗粒的潜能不仅与其浓度, 而且与其异质性方面如颗粒大小、密度和脂质组成相关^[17]。以往数据表明, 冠状动脉狭窄的改善在减少小而密 LDLC 颗粒是显著相关的^[18], 但未能表明具体某个 LDL 亚组分与冠状动脉疾病的关系最为密切。

本研究中, 通过三组血清 LDL 亚组分胆固醇组成和含量比较可知, AMI 患者和 OMI 患者血清 LDL 亚组分的分布特征都发生了明显的改变, I-LDL 含量和百分比显著性降低, S-LDL 含量和百分比显著性升高, LDL 平均粒径显著性降低。这个结果说明 LDL 平均粒径显著降低, 伴随 LDL 亚组分中颗粒 I-LDL 浓度降低、小颗粒 S-LDL 浓度升高, 较 LDLC 浓度的单独升高对临床心肌梗死的精准检测和诊断有非常重要的指导意义。另外, 通过三组临床生物化学指标差异分析结果表明, 从 OMI 到 AMI, 血清

CK-MB、cTnT 的浓度显著性升高, 甚至健康对照组血清 CK-MB、cTnT 的浓度显著高于 OMI 组, 这一结果也可能与 OMI 患者用药治疗有关。从 OMI 到 AMI 血清 TC、LDLC、ApoB 浓度虽没有显著性变化, 但都有升高的趋势。因此, 结合 AMI 与 OMI 患者血清 LDL 亚组分与临床相关指标, 尤其与 TC、LDLC、ApoB、CK-MB、cTnT 的相关性分析结果更加说明了血清 LDL_{5C}、LDL_{6C}、LDL_{7C} 与临床生物化学指标的正相关性随着心肌梗死危险程度的增加而更加显著。尽管从 OMI 到 AMI, S-LDL 含量和百分比升高以及 LDL 平均粒径降低并不显著, 但至少能证明随着疾病的发展, 有 LDL 平均粒径变小, S-LDL 含量和百分比显著性升高的趋势。由此, 更加说明了 LDL 亚组分尤其是小颗粒 LDL_{5C}、LDL_{6C}、LDL_{7C} 与临床生物化学指标相关性的检测对临床诊断心肌梗死以及鉴别诊断 AMI、OMI 有极大的辅助诊断价值。本研究结果与以前的小而密 LDLC 颗粒与冠心病发生发展呈正相关的结论一致, 并进一步阐明了 LDL 亚组分, 尤其是小颗粒 LDLC 浓度和比例的升高较 LDLC 浓度单独的改变可能更具有临床指导意义。尽管结果显示了小颗粒 LDL_{5C}、LDL_{6C}、LDL_{7C} 浓度的升高与心肌梗死的发生和发展可能有着极其显著的关联, 但是这些小颗粒 LDLC 中具体的致病成分尚未研究清楚。因此, 仍需进一步研究与探索, 争取能够更早地明确 LDL 亚组分的致病危险因素, 更好地为临床冠心病等心血管疾病的精准监测、诊治、治疗提供理论和实验依据。

[参考文献]

- [1] XU RX, ZHANG Y, YE P, et al. Analysis of lipoprotein subfractions in Chinese Han patients with stable coronary artery disease [J]. Heart Lung Circ, 2015, 24 (12) : 1 203-210.
- [2] Hirata N, Shim YH, Pravdic D, et al. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17(11) : 1 410-422.
- [3] Kwon SW, Yoon SJ, Kang TS, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome [J]. Yonsei Med J, 2006, 47(3) : 405-414.
- [4] Harchaoui KE, Steeg WAWD, Stroes ESG, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women : The EPIC-Norfolk Prospective Population Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(5) : 547-553.
- [5] Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System [J]. Clin Chem, 2001, 47(2) : 266-274.
- [6] 曲冬颖, 张妮, 徐斌, 等. 妊娠高脂血症血浆高密度脂蛋白亚类分布特征及相关脂酶改变研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(4) : 362-365.
- [7] Zhang Y, Xu RX, Li S, et al. Lipoprotein subfractions partly mediate the association between serum uric acid and coronary artery disease[J]. Clin Chim Acta, 2015, 441: 109-114.
- [8] Xu RX, Guo YL, Li XL, et al. Impact of short term low dose atorvastatin on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfraction phenotype [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(7) : 475-481.
- [9] Zhang Y, Li S, Xu RX, et al. Systemic inflammatory markers are closely associated with atherogenic lipoprotein subfractions in patients undergoing coronary angiography [J]. Mediat Inflamm, 2015, 2015(7) : 1-9.
- [10] Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence[J]. Circ Res, 2012, 111(2) : 245-259.
- [11] Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluati[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (20) : 1 826-833.
- [12] Lyons JG, O'Dea K, Walker KZ. Evidence for low high-density lipoprotein cholesterol levels in Australian indigenous peoples: a systematic review [J]. BMC Public Health, 2014, 14(1) : 545.
- [13] Kunze RA. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the investigation of lipid level management to understand its impact in atherosclerotic events (IL-LUMINATE) trial[J]. Circulation, 2011, 124(5) : 555-562.
- [14] Michos ED, Sibley CT, Baer JT, et al. Niacin and statin combination therapy for atherosclerosis regression and prevention of cardiovascular disease events: reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Out [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59 (23) : 2 058-064.
- [15] Group HTC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment [J]. Eur Heart J, 2013, 34(17) : 1 279-291.
- [16] Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJP, et al. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis [J]. J Lipid Res, 2010, 51 (8) : 2 058-073.
- [17] Vandermeersch A, Ameye S, Puype D, et al. Estimation of the low-density lipoprotein (LDL) subclass phenotype using a direct, automated assay of small dense LDL-cholesterol without sample pretreatment[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(17-18) : 1 361-366.
- [18] Zambon A, Zhao XQ, Brown BG, et al. Effects of niacin combination therapy with statin or bile acid resin on lipoproteins and cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2014, 113(9) : 1 494-498.

(此文编辑 文玉珊)