

## 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展

安 宁, 邹德玲

(中国医科大学附属盛京医院第三心血管内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 冠心病; 小而密低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化

[摘 要] 目前公认的以低密度脂蛋白(LDL)作为冠心病(CHD)防治的主要干预目标,然而许多 LDL 在正常范围的患者仍然会发生冠状动脉粥样硬化,因此,国内外研究学者进一步研究 LDL 亚组发现,小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)具有更强的致动脉粥样硬化作用,而且较 LDL 作为 CHD 的独立危险因素更敏感。既往因检测方法的局限, sd-LDL 检测未能大规模投入临床,近年来均相酶法的出现使其作为临床常规检验成为可能。sd-LDL 作为 CHD 的危险因素与其发生发展密切相关,未来将进行更多的大型干预研究以确定 sd-LDL 的适当目标水平,更加精准有效的进行心血管风险评估及管理治疗。本文就 sd-LDL 的研究进展及其与 CHD 的关系予以综述。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Research progress of small dense low density lipoprotein and coronary heart disease

AN Ning, ZOU Deling

(Department of the Third Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; small dense low density lipoprotein; atherosclerosis

[ABSTRACT] Currently, low density lipoprotein (LDL) is the main intervention target for coronary heart disease (CHD) prevention and treatment. However, many patients with LDL in the normal range will still develop coronary atherosclerosis. Therefore, domestic and foreign researchers further studied the LDL subgroup and found that small dense low density lipoprotein (sd-LDL) has a stronger atherogenic effect than LDL. sd-LDL, as an independent risk factor of CHD, is more sensitive than LDL. In the past, due to the limitations of detection methods, the detection of sd-LDL has not been widely applied to clinical practice. In recent years, the presence of homogeneous enzyme makes it possible to be used as a clinical routine test. sd-LDL, as a risk factor of CHD, is closely related to its occurrence and development. In the future, more large intervention studies will be conducted to determine the appropriate target level of sd-LDL, and more accurate and effective cardiovascular risk assessment and management treatment will be conducted. This paper reviews the advances in sd-LDL and its relationship with CHD.

近几十年来,中国血脂异常患者逐年增加,而以低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)或胆固醇(total cholesterol, TC)升高为特点的血脂异常是冠心病(coronary heart disease, CHD)发生发展的关键因素,降低 LDL 水平可显著减少 CHD 的发病及死亡风险。LDL 具有明显的异质性,因检测方法的不同有不同的分型。既往研究多数选用梯度凝胶电泳法和密度梯度超速离心法<sup>[1-4]</sup>,将颗粒直径 $\leq 25.5$  nm、密度为 1.044 ~ 1.063 kg/L 的 LDL 定义

为小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein, sd-LDL)。多项研究发现,许多 LDL 在正常范围的患者仍然会发生 CHD,而与 LDL 相比, sd-LDL 更易致动脉粥样硬化<sup>[5-7]</sup>, sd-LDL 逐渐引起国内外学者的关注,但因检测方法的限制始终没有形成大规模的实验及临床应用。近年来均相酶法的出现使 sd-LDL 成为血脂异常与 CHD 研究的热点,现就 sd-LDL 与 CHD 的研究进展予以综述。

[收稿日期] 2018-11-13

[修回日期] 2019-01-07

[作者简介] 安宁,硕士研究生,研究方向为冠心病、心力衰竭、心律失常等疾病诊治, E-mail 为 785929099@qq.com。通信作者邹德玲,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心律失常及电生理治疗,以及冠心病、心力衰竭、心肌病等疾病诊治, E-mail 为 zoudl@sj-hospital.org。

## 1 低密度脂蛋白分型及小而密低密度脂蛋白检测方法

Austin 等<sup>[1]</sup>首次利用梯度凝胶电泳法,基于颗粒直径,将 LDL 分为两种表型:颗粒大而密度小的为 A 型(大浮力 LDL),其粒径 $>25.5$  nm,密度约在 $1.02$  kg/L 左右;颗粒小而密度大的为 B 型(sd-LDL),其粒径 $\leq 25.5$  nm,密度约在 $1.06$  kg/L 左右。而后更多的研究发现应用密度梯度超速离心法可以准确定量分析 LDL 亚型<sup>[2-4]</sup>,离心后 LDL 分为 7 个亚组,LDL-1 和 LDL-2 为大型(LDL-I),密度为 $1.019 \sim 1.033$  kg/L;LDL-3 和 LDL-4 为中间型(LDL-II),密度为 $1.033 \sim 1.044$  kg/L;而 LDL-5、LDL-6、LDL-7 为小型(LDL-III),密度为 $1.044 \sim 1.063$  kg/L,即 sd-LDL<sup>[8]</sup>。不过传统主流方法中梯度凝胶电泳法较为耗时,密度梯度超速离心法对实验室要求较高,而其他诸如核磁共振光谱法、分子筛色谱法、肝素镁沉淀法及动态光散射法等各有局限性<sup>[8]</sup>,所以均没有在临床上得以进一步推广和使用,限制了 sd-LDL 的大规模实验分析。2003 年, Hirano 等<sup>[9]</sup>首先应用均相酶法定量检测 sd-LDL,并经不断改进,2010 年 Vandermeersch 等<sup>[10]</sup>使其适用于自动生化分析仪,并测量出 sd-LDL 密度为 $1.044 \sim 1.063$  kg/L,与以往公认的梯度凝胶电泳法及密度梯度超速离心法的测量结果相一致。均相酶法有两步反应,在第一反应中使用表面活性剂和鞘磷脂酶除去 sd-LDL 之外的脂蛋白,仅选择性留下 sd-LDL,在第二反应中仅测量剩余 sd-LDL 衍生的胆固醇量,即 sd-LDL 胆固醇水平。由于均相酶法可以通过自动分析仪在 10 min 内测量而无需预处理,使 sd-LDL 在临床实践中得以广泛使用<sup>[4,8,11]</sup>。

## 2 小而密低密度脂蛋白的来源

sd-LDL 的生成有两条途径<sup>[3-4]</sup>。(1)受肝细胞内合成的 TG 量的影响,当血浆 TG 水平正常时,肝主要分泌的极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)含 ApoE 且 TG 含量高,其迅速从循环中去除。当肝细胞合成的 TG 增多时,肝脏释放入血的 VLDL 含有 ApoC 且颗粒大、TG 含量高,称为 VLDL1,经脂蛋白脂肪酶作用 VLDL1 内 TG 被水解,转变为 sd-LDL(LDL-III)。而当肝细胞合成的 TG 减少时,肝脏释放入血的 VLDL 颗粒小、TG 含量低,称为 VLDL2,经脂蛋白脂肪酶和肝脂肪酶作用

VLDL2 转变为较大 LDL 亚型(LDL-I 和 LDL-II)。(2)在血浆中各种脂蛋白之间进行着主要由胆固醇脂转运蛋白催化的十分活跃且动态平衡的脂质交换,LDL 的 TC 转移至 VLDL,而 VLDL 的 TG 转移至 LDL,但 LDL 的总量及合成未变。当 LDL 中 TG 增加到一定程度时,LDL 被肝脂肪酶水解去除 TG,导致 LDL 颗粒变小,TC 含量减少,从而促进 sd-LDL 的形成。而血浆 TG 超过 $1.5$  mmol/L 时,以上脂质交换加快,TG 水平越高,VLDL 与 LDL 的脂质交换越活跃,生成的 sd-LDL 越多。

另外,最新研究表明,sd-LDL 可能与遗传基因有关<sup>[3,5,12]</sup>。2010 年, Tsuzaki 等<sup>[13]</sup>对 365 名受试者 Clock 基因的 3111 T/C 单核苷酸多态性(SNP)进行研究发现,Clock 基因的 3111 T/CSNP 与 sd-LDL 之间存在相关性,且 Clock 基因的 3111 T/T 纯合形式可以增加 sd-LDL 的面积,并推测 Clock 基因的 3111 T/CSNP 可能影响 Clock 基因的 mRNA 水平,从而有助于改变 Clock 基因的蛋白质水平,干扰其它 Clock 分子网络和昼夜节律性。而 Clock 分子在昼夜节律性和调节外周器官中脂质和葡萄糖代谢中起主要作用,昼夜节律的破坏可导致 CHD。

## 3 小而密低密度脂蛋白致动脉硬化机制

动脉硬化随着年龄的增长而逐渐加重,动脉硬化与心血管疾病及外周血管疾病密切相关。既往研究证实,相较其他血脂指标,sd-LDL 是动脉硬化的定量风险标志物<sup>[5,11]</sup>。颈动脉内膜中层厚度(carotid artery intima media thickness, CA-IMT)作为动脉粥样硬化的量化指标,与心血管事件危险因素密切相关。2015 年, Aoki 等<sup>[14]</sup>通过颈动脉超声对 97 名日本受试者进行检查研究发现 CA-IMT 与 sd-LDL 浓度之间呈正相关,随着颈动脉硬化程度的进展(CA-IMT 增加),血浆 sd-LDL 明显变得更高,且与 LDL 无关。Shen 等<sup>[8]</sup>对 183 名中国健康受试者进行横断面研究同样证实,调整其他传统 CHD 危险因素后 sd-LDL 与 CA-IMT 之间仍存在显著相关,且存在性别和年龄差异,50 岁以上男性比 50 岁以下男性有更高的 sd-LDL 水平,40 岁以上女性比 40 岁以下女性有更高的 sd-LDL 水平。颈动脉-股动脉搏波传导速度作为目前确定动脉硬化的金标准,可以直接反映动脉硬化程度进展情况,是心血管事件预测的指标之一,直接关系到心血管事件发病率和死亡率<sup>[15]</sup>。2018 年, Li 等<sup>[11]</sup>通过平均随访 5 年的 816 名无糖尿病或心血管疾病的血压正常的受试者

进一步证实,使用颈动脉-股动脉搏波传导速度评估动脉硬化进展风险,在调整其他 CHD 危险因素后, sd-LDL 可以独立预测动脉硬化进展, sd-LDL 水平越高,受试者的动脉硬化风险越大。

因此通过多项研究明确 sd-LDL 致动脉硬化的机制: (1) sd-LDL 的颗粒较小,更易于穿过动脉壁<sup>[4,11,16]</sup>。(2) sd-LDL 易于被氧化,经氧化修饰后转化为有较强致内皮细胞损伤作用的氧化型 LDL (ox-LDL),产生氧化特异性表位,诱导免疫应答和炎症<sup>[2,4,11,16-17]</sup>。(3) sd-LDL 不易被肝脏分解,在血液中清除缓慢,血浆半衰期延长,对内皮细胞造成更强的损伤使动脉壁渗透性增高,与 LDL 受体亲和力低,对氧化应激抵抗力差,趋化血管内的单核细胞形成巨噬细胞,吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞<sup>[4,16-17]</sup>。(4) sd-LDL 因脱唾液酸化易于与血管壁的蛋白多糖结合<sup>[2,4]</sup>。(5) sd-LDL 易导致血管内皮细胞功能障碍,产生纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1),引起血栓形成<sup>[6,11]</sup>。

#### 4 小而密低密度脂蛋白与冠心病的关系

控制 LDL 水平是目前降低 CHD 患者心血管事件风险的最重要靶目标,而 sd-LDL 作为更具致动脉粥样硬化的表型<sup>[18-20]</sup>,与 CHD 的相关性更强,近年来因检测方法的不断完善逐渐引起人们的关注。Austin 等<sup>[1]</sup>发现 B 型 LDL (即 sd-LDL) CHD 发生率是 A 型 (即大浮力 LDL) 的 3 倍。而后,2005 年魁北克心血管中心<sup>[21]</sup>的前瞻性研究同样证实,LDL 粒径  $\leq 25.5$  nm 者随着胆固醇浓度增加其 CHD 风险相应增加,而粒径  $> 25.5$  nm 者随着胆固醇浓度增加其 CHD 风险相对下降。2006 年, Koba 等<sup>[22]</sup>使用 Gensini 评分评估冠状动脉粥样硬化的严重程度,对未服用降脂药物的 225 例 CHD 患者进行冠状动脉造影,发现冠状动脉硬化的严重程度随着 sd-LDL 浓度的增加而显著升高。2013 年, Arai 等<sup>[19]</sup>对 2 034 名健康人进行为期 11.7 年随访的前瞻性队列研究发现, sd-LDL 增加与 CHD 的发病显著相关,为研究 sd-LDL 在普通人群心血管事件风险中的作用提供了更多的依据。2014 年, Nishikura 等<sup>[18]</sup>对 190 名患者随访 7 年发现, sd-LDL 增加与稳定性 CHD 患者的心血管事件风险升高显著相关,且较 LDL 等传统血脂指标更为敏感。同年, Hoogeveen 等<sup>[5]</sup>在一项对 11 419 名个体使用均相酶法检测评估 sd-LDL 水平,且随访 11 年的大型前瞻性研究中发现, sd-LDL 即使在基于 LDL 处于低心血管风险 (LDL-C

100 mg/dL) 的患者中也可预测 CHD 的风险 (OR = 1.61, 95% CI 1.04 ~ 2.49)。2017 年, Goel 等<sup>[6]</sup>对 126 名 CHD 患者及 64 名无 CHD 患者行横断面病例对照研究,以均相酶法测得 CHD 患者具有更高的 sd-LDL 水平,且 sd-LDL 是 CHD 的独立危险因素,在 10.02 mg/dL 水平与 CHD 显著相关 (敏感性为 82%, 特异性为 83%, 曲线下面积为 0.83)。2018 年, Sakai 等<sup>[16]</sup>采用均相酶法对 345 例年龄  $\geq 65$  岁的老年男性稳定性 CHD 患者进行比较发现,对于使用他汀类药物的稳定性 CHD 患者和同时患有糖尿病或高甘油三酯血症的高风险 CHD 患者, sd-LDL 均为预测未来 CHD 残留风险的最有效预测因子。

国内外研究发现,在合并其他疾病的患者中依然体现了 sd-LDL 与 CHD 的相关性。2015 年, Kikkawa 等<sup>[23]</sup>对 5 255 名日本受试者应用均相酶法检测 sd-LDL,研究发现患有代谢综合征和 2 型糖尿病的患者 sd-LDL 水平明显高于正常受试者,且在代谢综合征和 2 型糖尿病疾病早期阶段 sd-LDL 也能预测心血管事件风险。亚临床甲状腺功能减退症患者较甲状腺功能正常人相比具有更高的 sd-LDL 水平<sup>[24-26]</sup>,亚临床甲状腺功能减退症患者的 CHD 患病率明显高于甲状腺功能正常的患者。这一发现同时体现在非乙醇性脂肪性肝病患者<sup>[27]</sup>及成人和儿童慢性肾脏疾病患者<sup>[28-29]</sup>,随着 sd-LDL 增高,这些患者动脉粥样硬化和心血管事件风险增加,降低 sd-LDL 水平可以改善长期 CHD 风险。因此,越来越多的研究证实 sd-LDL 是 CHD 风险的强有力且独立的预测因子。

#### 5 干预小而密低密度脂蛋白的药物

目前用于干预 sd-LDL 的药物主要有他汀类、胆固醇吸收抑制剂、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂和钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂等 4 类。

##### 5.1 他汀类

低密度脂蛋白在 CHD 发病中起着核心作用,所以目前指南推荐以 LDL 为首要干预靶点<sup>[30]</sup>。他汀类作为目前 CHD 的一级和二级预防用药,即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,能够抑制 TC 合成限速酶 HMG-CoA 还原酶,减少 TC 合成,继而上调细胞表面 LDL 受体,加速血液中 LDL 分解代谢。此外,还可抑制 VLDL 合成。因此他汀类能显著降低 TC、LDL 和 Apo B 水平,也能降低 TG 水平和轻度升高高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平。TG 和富含 TG 的脂



蛋白残留物水平升高伴 sd-LDL 增多,同时 HDL 降低,这种脂质三联征被称为致动脉粥样硬化性血脂异常。因此,为了进一步降低心血管事件风险,建议 LDL 水平正常的患者进行二级预防,以增加 HDL、降低 TG 和富含 TG 的脂蛋白残留物以及降低 sd-LDL 水平为目标。如上所述,LDL 基于颗粒直径分为 A、B 两型,Kucera 等<sup>[31]</sup>的研究证实 A 型 LDL 为非动脉粥样硬化型,他们认为 A 型 LDL 在血液中的存在是必要的,不仅用于内分泌器官与类固醇生成,还可用于胆汁酸、维生素 D3、脂质代谢所需酶正常功能的形成和细胞膜的更新。这样的脂蛋白不会导致心血管事件风险增加,患者可能不需要降脂药物治疗。而 B 型 LDL 即 sd-LDL 才是致动脉粥样硬化型,因此他们对 40 名高胆固醇血症患者行 3 个月 40 mg/d 阿托伐他汀强化治疗,发现显著降低脂质水平,且致动脉粥样硬化的 B 型颗粒转变为 A 型颗粒。2015 年,Nishikido 等<sup>[32]</sup>也对此进行前瞻性研究,他们将 120 名高血脂 CHD 患者随机分 2 组进行前瞻性研究,发现高剂量他汀治疗比低剂量更加显著地降低 sd-LDL。

## 5.2 胆固醇吸收抑制剂

依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂,单药治疗可降低血清 LDL 胆固醇水平约 17%<sup>[33]</sup>,但通常联合他汀类药物降低 LDL 水平。Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) 是依折麦布的作用靶点,定位于肠细胞刷状缘并介导肠道胆固醇吸收,由 NPC1L1 转运的胆固醇被 ACAT2 选择性地酯化以产生胆固醇酯,经由乳糜微粒被分泌到淋巴中<sup>[34]</sup>。2014 年,Stitzel 等<sup>[35]</sup>发现 NPC1L1 失活突变的杂合子携带者与非携带者相比,LDL 胆固醇浓度降低约 0.3 mmol/L,患冠心病的风险相对降低 50% 以上。Tsunoda 等<sup>[36]</sup>研究发现当依折麦布与他汀类药物联合使用时可以降低 sd-LDL 水平。Kubo 等<sup>[37]</sup>研究进一步证实作为他汀类药物的附加疗法,依折麦布可以降低 CHD 患者的 sd-LDL 水平,尽管患者已使用他汀类药物降低 LDL 水平(目标 <100 mg/dL),但依折麦布仍可以进一步成功降低 CHD 患者的心血管事件残留风险,因此,依折麦布联合他汀类药物可用于 CHD 患者的二级预防。

## 5.3 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶,可与 LDL 受体结合并使其降解,从而减少 LDL 受体对 LDL 的清除。通过抑制 PCSK9 可阻止 LDL 受体降解,促进 LDL 的清

除<sup>[30]</sup>。PCSK9 抑制剂以 PCSK9 单克隆抗体发展最为迅速,研究结果显示 PCSK9 抑制剂无论单独应用或与他汀类药物联合应用均明显降低 LDL 水平,减少心血管事件发生<sup>[38]</sup>。欧盟和美国已批准两种注射型 PCSK9 抑制剂上市,中国尚处于临床试验阶段。已有研究证实 sd-LDL 水平与 CHD 患者的 PCSK9 水平呈正相关<sup>[39]</sup>,提示 sd-LDL 与 PCSK9 在 CHD 发生中的相互作用。因此,未来可以针对 PCSK9 抑制剂通过降低 sd-LDL 水平使 CHD 发生率减低行更多研究。

## 5.4 钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂通过抑制葡萄糖在肾脏近端小管重吸收,增加葡萄糖的尿排泄从而降低血糖。SGLT-2 抑制剂目前已经成为 2 型糖尿病的新型治疗剂。Hayashi 等<sup>[40]</sup>研究发现 SGLT-2 抑制剂不仅可以降低血糖,还可以降低致动脉粥样硬化的 sd-LDL 并增加 HDL。同时该研究发现 SGLT-2 抑制剂使 LDL 水平增加,但这一现象考虑与该药降低 TG 水平使非致动脉硬化的 A 型 LDL 合成增加有关,因此 SGLT-2 抑制剂也可以降低糖尿病或非糖尿病患者的 cardiovascular 事件风险。

## 6 展望

总之,sd-LDL 作为更易致动脉硬化的 LDL 表型已经得到中外学者的认可,sd-LDL 不仅使 CHD 风险增大,还与代谢相关疾病密切相关,既往因检验方法的局限,始终未形成大规模的实验,而近些年的均相酶法使其投入临床检验成为可能。多项研究发现,许多 LDL 在正常范围的患者仍然会发生 CHD<sup>[6-7]</sup>,尽管使用他汀类药物能够使 LDL 达到目标水平,但依然有大量心血管事件发生<sup>[31,37]</sup>,因此国内外学者开始研究根据 sd-LDL 进行更有针对性的降脂治疗,进一步清除残留风险。而目前对这些药物降低 sd-LDL 到具体什么目标可以防止 CHD 的发生发展尚无定论。近年来大量研究应用均相酶法检测,未来将进行更多的大型干预研究以确定 sd-LDL 的适当目标水平,更加精准的对选定人群行心血管风险分层和风险评估,更加有效的识别、管理和治疗 CHD 危险人群。

## [参考文献]

- [1] Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk [J]. *Circulation*, 1990, 82 (2):

- 495-506.
- [2] Chaudhary R, Mathew D, Bliden K, et al. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity [J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33 (11): 1979-1984.
- [3] Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017; 1273042.
- [4] Sumino H, Nakajima K, Murakami M. Possibility of new circulating atherosclerosis-related lipid markers measurement in medical and complete medical checkups: small dense low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein lipase[J]. *Rinsho Byori*, 2016, 64(3): 298-307.
- [5] Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 1069-1077.
- [6] Goel PK, Ashfaq F, Khanna R, et al. The association between small dense low density lipoprotein and coronary artery disease in north Indian patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(2): 186-192.
- [7] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, 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): 1670-1681.
- [8] Shen H, Xu L, Lu J, et al. Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 137.
- [9] Hirano T, Ito Y, Saegusa H, et al. A novel simple method for quantification of small, dense LDL[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(11): 2193-2201.
- [10] Vandermeersch A, Ameys 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): 1361-1366.
- [11] Li G, Wu HK, Wu XW, et al. Small dense low density lipoprotein-cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 27.
- [12] Musunuru K, Strong A, Frank KM, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus[J]. *Nature*, 2010, 466(7307): 714-719.
- [13] Tsuzaki K, Kotani K, Sano Y, et al. The association of the Clock 3111 T/C SNP with lipids and lipoproteins including small dense low-density lipoprotein: results from the Mima study[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 150.
- [14] Aoki T, Yagi H, Sumino H, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 442: 110-114.
- [15] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2001, 37(5): 1236-1241.
- [16] Sakai K, Koba S, Nakamura Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(6): 965-972.
- [17] Yazdandoust S, Parizadeh SM, Moohebati M, et al. Serum small dense low-density lipoprotein concentrations are elevated in patients with significant coronary artery stenosis and are related to features of the metabolic syndrome [J]. *Lipids*, 2012, 47(10): 963-972.
- [18] Nishikura T, Koba S, Yokota Y, et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(8): 755-767.
- [19] Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(2): 195-203.
- [20] Tsai MY, Steffen BT, Guan W, et al. New automated assay of small dense low-density lipoprotein cholesterol identifies risk of coronary heart disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(1): 196-201.
- [21] St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec cardiovascular study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(3): 553-559.
- [22] Koba S, Hirano T, Ito Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 189(1): 206-214.
- [23] Kikkawa K, Nakajima K, Shimomura Y, et al. Small dense LDL cholesterol measured by homogeneous assay in Japanese healthy controls, metabolic syndrome and diabetes patients with or without a fatty liver[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438: 70-79.
- [24] Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thy-

- roid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(21): 2467-2472.
- [25] Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, et al. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia [J]. *Endocr J*, 2008, 55(2): 381-389.
- [26] Saric MS, Jurasic MJ, Sovic S, et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) [J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55(3): 159-166.
- [27] Sonmez A, Nikolic D, Dogru T, et al. Low-and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(4): 576-582.
- [28] Shen H, Xu Y, Lu J, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 143.
- [29] Filler G, Taheri S, McIntyre C, et al. Chronic kidney disease stage affects small, dense low-density lipoprotein but not glycated low-density lipoprotein in younger chronic kidney disease patients: a cross-sectional study [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(3): 383-388.
- [30] 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年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [31] Kucera M, Oravec S, Hirnerova E, et al. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study [J]. *Angiology*, 2014, 65(9): 794-799.
- [32] Nishikido T, Oyama J, Keida T, et al. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and mda-LDL: The standard versus high-dose therapy with rosuvastatin for lipid lowering (SARD) trial [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(4): 340-346.
- [33] Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(8): 729-741.
- [34] Parini P, Melhuish TA, Wotton D, et al. Overexpression of transforming growth factor  $\beta$  induced factor homeobox 1 represses NPC1L1 and lowers markers of intestinal cholesterol absorption [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 246-255.
- [35] Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2072-2082.
- [36] Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 46-52.
- [37] Kubo M, Miyoshi T, Kimura, et al. Add-on ezetimibe reduces small dense low-density lipoprotein cholesterol levels without affecting absorption of eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease: a pilot study [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(5): 387-392.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [39] Zhang Y, Xu RX, Li S, et al. Association of plasma small dense LDL cholesterol with PCSK9 levels in patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(4): 426-433.
- [40] Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 8.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 638 页)

- [26] Kim J, Pack A, Maislin G, et al. Prospective observation on the association of snoring with subclinical changes in carotid atherosclerosis over four years [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(7): 769-775.
- [27] Lee GS, Lee LA, Wang CY, et al. The frequency and energy of snoring sounds are associated with common carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30559.
- [28] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing [J]. *JAMA*, 2000, 284(23): 3015-3021.
- [29] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931.
- [30] Horwood F, Gruber A, Sithole J, et al. Cardiovascular disease risk assessment in patients with obstructive sleep apnoea: clinical utility of the Framingham risk equation for initiating statins [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(2): 181-182.

(此文编辑 朱雯霞)