

## 高密度脂蛋白颗粒大小与青年冠心病 无症状性心肌缺血的关系

万进东<sup>1,2</sup>, 冉飞<sup>1,2</sup>, 夏思维<sup>1,2</sup>, 杨伦<sup>1,2</sup>, 陈世朝<sup>1,2</sup>, 王丹<sup>1,2</sup>, 刘森<sup>1,2</sup>, 杨怡<sup>1,2</sup>, 周鹏<sup>1,2</sup>, 王沛坚<sup>1,2</sup>

(1. 成都医学院第一附属医院心血管内科, 四川省成都市 610500; 2. 衰老与血管稳态四川省

高校重点实验室, 四川省成都市 610500)

[关键词] 高密度脂蛋白; 冠状动脉疾病; 慢性冠状动脉综合征; 无症状性心肌缺血

[摘要] 目的 探讨高密度脂蛋白(HDL)颗粒大小与青年冠心病无症状性心肌缺血(SMI)的相关性。方法 共纳入 469 例青年冠心病患者, 其中无症状性心肌缺血组 194 例(SMI 组,  $n=194$ ), 有症状性心肌缺血组 275 例(non-SMI 组,  $n=275$ )。收集患者的一般资料, 检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)水平及相关生化指标。计算 HDL 颗粒大小的量化指标 HDL-C/ApoA1, 以及相关脂质参数 TC/HDL-C、non-HDL-C/TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C。应用多因素 Logistic 回归分析明确 HDL 颗粒大小(HDL-C/ApoA1)与青年冠心病 SMI 发生的关系。结果 与 non-SMI 组比较, SMI 组患者血清 TC、尿酸、LDL-C、LDL-C/HDL-C、TC/HDL-C、non-HDL 水平偏低, HDL-C、ApoA1、HDL-C/ApoA1 值更大(均  $P<0.05$ )。相关分析结果显示, HDL 颗粒大小(HDL-C/ApoA1)与 Gensini 积分呈负相关( $r=-0.405$ ,  $P<0.05$ )。多因素分析显示, HDL 颗粒大小(HDL-C/ApoA1)是青年冠心病患者 SMI 的独立预测因子( $OR=0.697$ , 95% CI: 0.233~0.910,  $P=0.007$ )。受试者工作特征曲线显示, 以 0.36 为 HDL 颗粒大小(HDL-C/ApoA1)临界值预测青年冠心病 SMI 发生的灵敏度为 92.1%, 特异度为 75.5%。结论 HDL 颗粒大小(HDL-C/ApoA1)与青年冠心病 SMI 患者冠状动脉病变严重程度呈负相关, 对青年冠心病 SMI 具有较强的预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Association between high density lipoprotein particle size and silent myocardial ischemia in young patients with coronary heart disease

WAN Jindong<sup>1,2</sup>, RAN Fei<sup>1,2</sup>, XIA Siwei<sup>1,2</sup>, YANG Lun<sup>1,2</sup>, CHEN Shichao<sup>1,2</sup>, WANG Dan<sup>1,2</sup>, LIU Sen<sup>1,2</sup>, YANG Yi<sup>1,2</sup>, ZHOU Peng<sup>1,2</sup>, WANG Peijian<sup>1,2</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China;

2. Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis of Sichuan Higher Education Institutes, Chengdu, Sichuan 610500, China)

[KEY WORDS] high density lipoprotein; coronary artery disease; chronic coronary syndrome; silent myocardial ischemia

[ABSTRACT] **Aim** To explore association between high density lipoprotein (HDL) particle size and silent myocardial ischemia (SMI) in young patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** Blood samples were obtained on admission in 469 consecutive patients with CHD. Patients were divided into SMI group ( $n=194$ ) and non-SMI group ( $n=275$ ). General data of the patients were collected, and serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A1 (ApoA1) and related biochemical indexes were examined. Quantitative indicator of HDL particle size was measured by HDL-C/ApoA1, and

[收稿日期] 2019-12-08

[修回日期] 2020-02-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970262);四川省科学技术厅/四川省财政厅中央引导地方科技发展专项项目(2020ZYD36);四川省教育厅科研创新团队项目(18TD0030);四川省医学会科研项目(S15022);四川省老年医学临床医学研究中心专项科研基金项目(SCLNZX1808);成都医学院科研创新团队项目(CYTD16-01)

[作者简介] 万进东, 硕士, 主要从事冠心病的临床研究, E-mail 为 1156713553@qq.com。通信作者王沛坚, 博士后, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管及代谢性疾病的基础及临床研究, E-mail 为 wpjmed@aliyun.com。

other lipid parameters (TC/HDL, non-HDL, TG/HDL, LDL/HDL) were assessed. Logistic regression analysis was performed to define the independent predictors of SMI. **Results** Levels of TC, uric acid, LDL, LDL/HDL, TC/HDL, non-HDL were significantly lower in patients with SMI than those in patients with non-SMI ( $P < 0.05$ ). Levels of HDL, ApoA1, HDL/ApoA1 were significantly higher in patients with SMI than those in patients with non-SMI ( $P < 0.05$ ). Results of correlation analysis showed HDL particle size (HDL/ApoA1) was negatively correlated with Gensini scores ( $r = -0.405, P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that HDL particle size (HDL/ApoA1) was independent predictor of SMI in young patients with CHD. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the optimal cut-off point of HDL particle size (HDL/ApoA1) in predicting SMI was 0.36, sensitivity was 92.1% and specificity was 75.5%. **Conclusion** HDL particle size (HDL/ApoA1) have certain predictive value for SMI in young patients with CHD.

冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)是一种缓慢进展的动态变化过程,可长期无症状,也可能由于斑块破裂或侵蚀而不稳定,最终引发急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)<sup>[1]</sup>。最新欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南显示,CAD难以绝对区分稳定和不安定期,ACS的发生常无预兆或明显的过渡期,故而提出了“慢性冠状动脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)”的新概念<sup>[2]</sup>。CCS是排除急性冠状动脉血栓形成的所有冠心病临床情况,心肌缺血是CCS进展的关键环节<sup>[2]</sup>。无症状性心肌缺血(silent myocardial ischemia, SMI)是CCS较为常见的类型之一,多见于老年人群,一般无明显胸痛、心绞痛及胸闷等临床症状,难以早期发现和及时干预,因而部分患者预后差<sup>[2-3]</sup>。随着中国生活方式的多样化,SMI的发病年龄日趋年轻化。目前常规检查尚无法早期发现SMI,应用广泛的心电图检查也存在诸多差异,其诊断价值存在争议<sup>[3]</sup>。因此,迫切需要开发早期诊断或预测青年SMI的新型生物标志物。新近研究发现,血清高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL)水平并非反映脂蛋白相关动脉粥样硬化的良好指标,而是需要深究HDL颗粒的各种亚组分<sup>[4]</sup>。Hunter等<sup>[5]</sup>研究发现血浆中大颗粒HDL水平较高时,CAD患病风险较低,而小颗粒HDL水平较高时,CAD患病风险较高。然而,当前临床上尚未大规模推广检测HDL颗粒的各种亚组分。最新研究显示,HDL/载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)比值作为一种量化的HDL颗粒相对大小指标<sup>[6]</sup>,可在一定程度上反映不同大小HDL颗粒的功能,但其与青年SMI患者的相关性研究少有报道。因此,本文旨在探讨青年冠心病SMI患者HDL颗粒大小(HDL/ApoA1)与SMI是否存在相关性,以期深入了解与开发早期预测青年SMI相关预警指标提供新的视角。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取2014年12月—2019年10月就诊于成都医学院第一附属医院心血管内科的冠心病患者。纳入标准:18岁<年龄≤45岁<sup>[7]</sup>;均首次行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)检查;临床资料齐全。排除标准:合并感染、恶性肿瘤或血液系统疾病;合并严重肝肾功能不全;妊娠或哺乳期妇女;既往行冠状动脉支架植入或冠状动脉搭桥术;近3个月内服用影响血脂药物者。最终入选469例患者,依据2019 ESC指南有关SMI的诊断标准<sup>[2]</sup>将研究对象分为:无症状性心肌缺血组194例(SMI组,  $n = 194$ )和有症状性心肌缺血组275例(non-SMI组,  $n = 275$ )。本研究获得成都医学院第一附属医院伦理委员会的批准同意,所有参与研究的患者均签署知情同意书。

### 1.2 一般资料收集及实验室检查

分别收集各组患者的临床基线资料,包括冠心病相关危险因素以及相关生化指标等。入选患者均接受以ESC指南为依据的规范化诊疗<sup>[2,6]</sup>。

**1.2.1 血脂及相关指标的检测** 入选患者均于禁食8h后采集血样,采用日立公司7170-S全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL)、HDL、ApoA1水平及相关生化指标。并计算HDL颗粒大小的量化指标:HDL/ApoA1<sup>[6]</sup>,以及其他脂质参数TC/HDL、non-HDL(TC-HDL)、TG/HDL、LDL/HDL。

**1.2.2 冠状动脉病变的评估** CAG由两名经验丰富的血管医师操作,操作过程按常规方法进行<sup>[8]</sup>。详细记录冠状动脉各支血管狭窄程度(图1),分别统计两组患者各支血管病变的例数,并计算Gensini积分<sup>[8]</sup>。

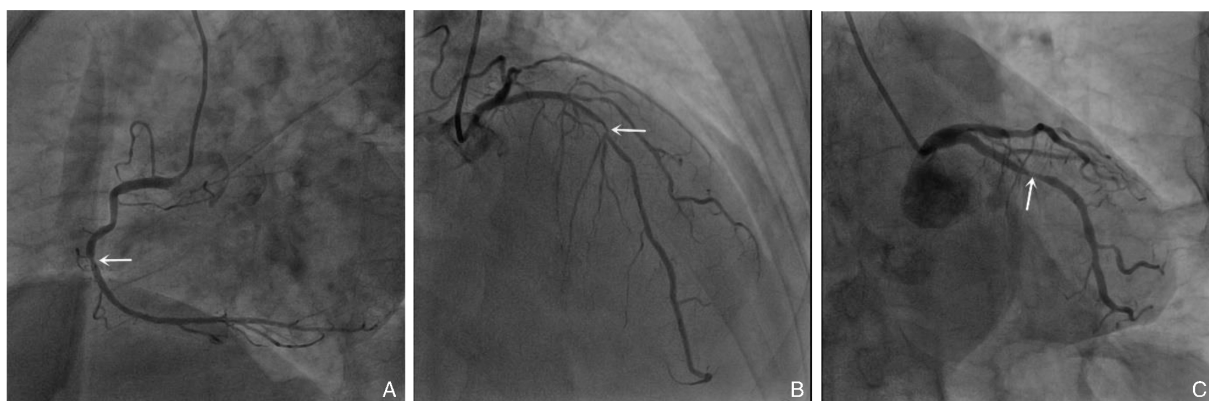


图1. 典型冠状动脉病变图 A 为右冠状动脉,B 为前降支,C 为回旋支。

Figure 1. Typical coronary artery lesion

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组均数间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以率或百分数表示,采用  $\chi^2$  检验。非正态分布资料以中位数及四分位数表示,采用 Mann-Whitney U 检验。Spearman 相关分析 HDL 颗粒大小与 Gensini 积分的相关性。应用多因素 Logistic 回归分析明确 HDL 颗粒大小 (HDL/C/ApoA1) 与青年冠心病 SMI 之间的关系。利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 HDL 颗粒大小 (HDL/C/ApoA1) 在青年冠心病 SMI 中的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线临床资料

与 non-SMI 组比较,SMI 组患者吸烟比例偏低,血清 TC、尿酸、LDLC、LDLC/HDL、TC/HDL、non-HDL、Gensini 积分偏低,HDLC、ApoA1、HDL/C/ApoA1、ST 段下移距离更大 (均  $P < 0.05$ , 表 1)。图 2 显示了两组患者 HDL 颗粒大小 (HDL/C/ApoA1) 的分布,提示 HDLC/ApoA1 分别在 0.30 ~ 0.32、0.36 ~ 0.39 两个阶段形成高峰分布,与 non-SMI 组比较,SMI 组患者 HDLC/ApoA1 更大。

### 2.2 HDL 颗粒大小 (HDL/C/ApoA1) 与 Gensini 积分的相关分析

Spearman 相关分析结果显示,HDL 颗粒大小 (HDL/C/ApoA1) 与 Gensini 积分呈负相关 ( $r = -0.405, P < 0.05$ , 图 3)。

表 1. 患者的基线资料

Table 1. Baseline information of the patients in two groups

项目	non-SMI 组 ( $n = 275$ )	SMI 组 ( $n = 194$ )	$P$ 值
年龄/岁	36.86 $\pm$ 8.52	35.20 $\pm$ 7.68	0.812
男性/[例(%)]	189(68.7)	152(78.4)	0.021
收缩压/mmHg	109.66 $\pm$ 21.42	112.90 $\pm$ 20.92	0.112
舒张压/mmHg	72.42 $\pm$ 9.23	75.20 $\pm$ 8.66	0.711
心率/(次/min)	65.38 $\pm$ 14.35	68.43 $\pm$ 11.28	0.684
吸烟/[例(%)]	209(76.0)	72(37.1)	<0.001
高血压病/[例(%)]	82(29.8)	48(24.7)	0.250
高脂血症/[例(%)]	77(28.0)	42(21.6)	0.132
糖尿病/[例(%)]	55(20.0)	31(16.0)	0.278
Killip 分级 > II 级/[例(%)]	46(16.7)	29(14.9)	0.701
肌钙蛋白 I/( $\mu$ g/L)	17.74 $\pm$ 5.68	15.21 $\pm$ 6.90	0.423
TC/(mg/dL)	252.32 $\pm$ 39.90	208.24 $\pm$ 42.94	0.012
TG/(mg/dL)	151.36 $\pm$ 72.16	137.28 $\pm$ 64.24	0.159
LDLC/(mg/dL)	144.02 $\pm$ 59.28	81.32 $\pm$ 52.44	<0.001
HDLC/(mg/dL)	31.06 $\pm$ 11.02	47.62 $\pm$ 9.12	<0.001
ApoA1/(mg/dL)	102 $\pm$ 25	121 $\pm$ 22	0.005
载脂蛋白 B/(mg/dL)	101 $\pm$ 28	98 $\pm$ 27	0.089
non-HDL/(mg/dL)	220.40 $\pm$ 38.76	167.58 $\pm$ 40.66	<0.001
HDL/C/ApoA1	0.31 $\pm$ 0.09	0.38 $\pm$ 0.07	<0.001
TC/HDL	7.25 $\pm$ 0.58	5.19 $\pm$ 0.43	0.004
TG/HDL	1.67 $\pm$ 0.25	1.45 $\pm$ 0.33	0.401
LDLC/HDL	4.18 $\pm$ 0.56	2.05 $\pm$ 0.48	<0.001
空腹血糖/(mmol/L)	6.78 $\pm$ 1.82	6.27 $\pm$ 1.88	0.567
尿酸/( $\mu$ mol/L)	422.86 $\pm$ 90.82	330.23 $\pm$ 80.45	<0.001
ST 段下移距离/mV	0.16 $\pm$ 0.05	0.25 $\pm$ 0.07	0.012
病变血管/[例(%)]			
前降支	98(35.6)	66(34.0)	0.768
回旋支	92(33.5)	60(30.9)	0.617
右冠状动脉	85(30.9)	68(35.1)	0.369
Gensini 积分/分	36.42 $\pm$ 22.05	20.88 $\pm$ 12.65	<0.001

### 2.3 二元 Logistic 回归多因素分析

采用多因素 Logistic 回归模型进行多因素分析,以 SMI 为因变量,用 0 或 1 表示是否患 SMI(0:否;1:是),以单因素分析中有统计学意义的各因素(性别、吸烟史、TC、LDLC、HDLc、ApoA1、non-HDLc、HDLc/ApoA1、TC/HDLc、LDLC/HDLc、尿酸、ST 段下移距离、Gensini 积分)为自变量,根据自变量本身的性质(分类资料、定量资料)赋值,代入回归方程,排除混杂因素(性别、吸烟史、尿酸、ST 段下移距离、Gensini 积分)后,发现 HDLC/ApoA1 (OR = 0.697, 95% CI: 0.233 ~ 0.910,  $P = 0.007$ ) 是青年冠心病患者 SMI 的独立预测因子(表 2)。ROC 曲线分析显示,HDLC/ApoA1 预测青年冠心病患者 SMI 的最佳临界值是 0.36 (灵敏度 92.1%, 特异度 75.5%), ROC 曲线下面积为 0.950 ( $P < 0.001$ , 图 4)。

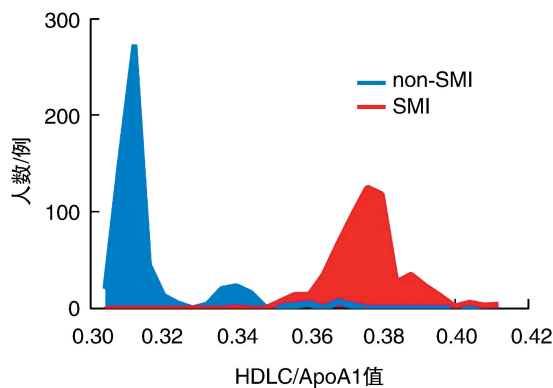


图 2. 两组患者 HDL 颗粒大小 (HDLc/ApoA1) 分布图  
Figure 2. Distribution of HDL particle size (HDLc/ApoA1) in two groups of patients

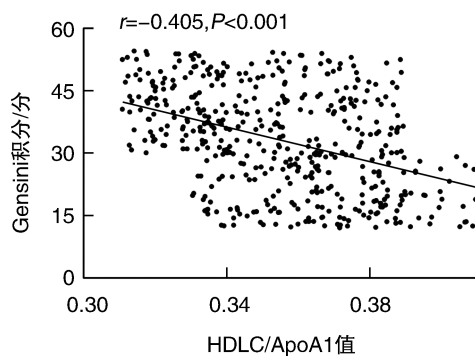


图 3. HDL 颗粒大小 (HDLc/ApoA1) 与 Gensini 积分的相关性  
Figure 3. Correlation between HDL particle size (HDLc/ApoA1) and Gensini scores

表 2. 二元 Logistic 回归多因素分析

Table 2. Multivariate analysis of binary Logistic regression

因素	OR (95% CI)	P 值
HDLc/ApoA1	0.697 (0.233 ~ 0.910)	0.007
non-HDLc	3.192 (1.821 ~ 5.789)	0.005
TC/HDLc	1.882 (1.467 ~ 2.736)	0.012
LDLC/HDLc	2.958 (1.845 ~ 4.754)	0.016
年龄	3.902 (0.673 ~ 6.387)	0.756
尿酸	5.959 (0.806 ~ 9.355)	0.611
ST 段下移距离	1.921 (0.457 ~ 4.369)	0.489
吸烟	1.082 (0.705 ~ 1.634)	0.703
男性	2.865 (0.632 ~ 4.305)	0.674

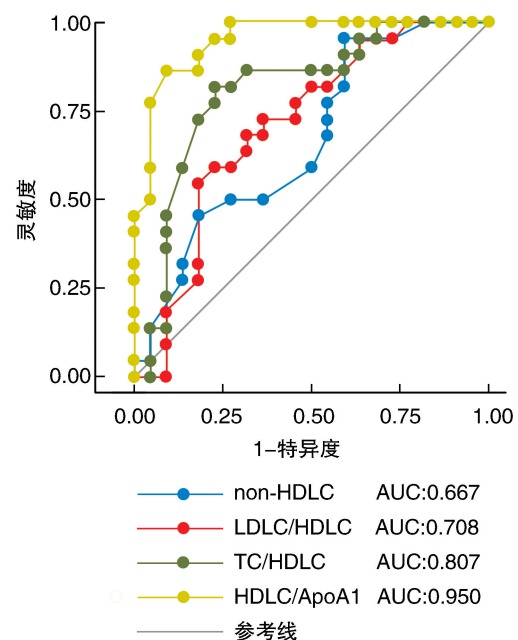


图 4. HDLC/ApoA1 及相关脂质参数预测青年冠心病患者 SMI 的 ROC 曲线及最佳值  
Figure 4. ROC curve and optimal values of HDLC/ApoA1 and related lipid parameters in predicting SMI in young patients with CHD

### 3 讨论

近年来随着人们生活方式的不断转变,中国青年 CCS 的发病率和死亡率愈渐升高。尤其是 SMI 作为 CCS 的主要类型之一,常在缺乏胸痛及其他心肌缺血相关主观症状的情况下导致心律失常、心肌梗死、猝死等冠状动脉急性事件的发生,因此亟待引起人们的广泛重视。既往循证医学证据表明,脂质代谢异常是动脉粥样硬化形成的关键因素,



HDLC 水平下降是 CAD 残余风险的重要危险因素<sup>[8-10]</sup>。在接受他汀类药物调脂治疗的人群中,残余心血管疾病事件呈现高发病率。既往多数研究集中于可升高 HDLC 的药物,然而升高 HDLC 并没有减少心血管事件或动脉粥样硬化的发生<sup>[11-13]</sup>。JUPITER 研究发现,在接受有效的他汀治疗后,与 HDLC 和 ApoA1 相比,HDL 颗粒更适合作为残余风险的标志物<sup>[13]</sup>。2019 ESC 血脂指南新证据表明,HDLC 在他汀治疗后预测心血管事件残余风险效果较弱,HDL 颗粒数或大小成为新的预测残余风险的标志物<sup>[14]</sup>。

目前,很少有研究探讨 HDL 颗粒大小(HDLC/ApoA1)与青年 SMI 是否存在相关性,且临床上尚未大规模推广检测 HDL 颗粒大小。最新循证证据发现,HDLC/ApoA1 比值可作为一种简易、价廉量化的 HDL 颗粒相对大小指标,可在一定程度上反映 HDL 颗粒的密度、大小、胆固醇负荷<sup>[6]</sup>。因此,本研究采用 HDLC/ApoA1 比值量化 HDL 颗粒相对大小及功能。既往研究发现,HDLC/ApoA1 比值降低与冠状动脉病变、视网膜病变密切相关<sup>[15]</sup>,但其与青年冠心病患者 SMI 的相关性未见报道。本研究发现,与 non-SMI 组比较,SMI 组患者吸烟比例偏少,血清 TC、尿酸、LDLC、LDLC/HDLC、TC/HDLC、non-HDL 水平偏低,HDLC、ApoA1、HDLC/ApoA1 值更大,这与既往研究<sup>[16]</sup>结果基本一致。由此表明,脂质代谢紊乱在青年冠心病患者 SMI 的发生、发展中发挥了极其重要的作用,监测 HDL 颗粒大小(HDLC/ApoA1)及相关血脂指标对评估青年 SMI 病情具有一定的作用。同时,本研究还发现,HDL 颗粒大小(HDLC/ApoA1)与 Gensini 积分呈负相关,提示 HDLC/ApoA1 比值与青年 SMI 的冠状动脉病变严重程度密切相关,且 HDLC/ApoA1 比值越高,即 HDL 颗粒越大,冠状动脉病变程度越轻;多因素回归分析显示,HDLC/ApoA1 是青年冠心病患者 SMI 的独立相关因素,这与 Vallée 等<sup>[17]</sup>的研究结果相仿。此外,HDLC/ApoA1 预测青年冠心病患者 SMI 的 ROC 曲线下面积为 0.950,预测价值较其他相关血脂指标更高。其涉及的机制<sup>[17-22]</sup>可能为:(1) HDL 是一种复杂的不均质颗粒,其亚组分大颗粒 HDL 可能才具有抗动脉硬化的功能;(2) HDL 颗粒(HDLC/ApoA1)越小,其抗氧化酶对氧磷酶 1(paraoxonase-1, PON-1)活性越低,进而抗动脉硬化作用减弱,导致冠状动脉病变严重程度增加;(3)吸烟是诱发脂蛋白亚组分改变的重要因素,使得 HDLC/ApoA1 下降,即具有抗动脉硬化作用的大颗粒 HDL

组分减少。本研究尚存在局限:本研究仅为单中心、小样本量回顾性研究,存在一定选择偏倚,未进行长期随访;在血液中尚存在部分游离 ApoA1,并且在 HDL 颗粒成熟过程中,HDLC 和 ApoA1 的浓度是动态变化的,HDL 颗粒测量方法不同可能导致不同的结果,有待后续大型前瞻性临床试验纳入 HDLC/ApoA1 为临床预测青年冠心病患者 SMI 提供参考和依据。

综上,HDL 颗粒大小(HDLC/ApoA1)与青年冠心病 SMI 患者冠状动脉病变严重程度呈负相关,对青年冠心病 SMI 具有较强的预测价值。特别是,HDLC/ApoA1 仅需简单计算,其相关脂质参数检测简易、价廉,适于临床大规模推广。

#### [参考文献]

- [1] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(13): 256-268.
- [2] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2019, 41(3): 407-477.
- [3] Doi S, Suzuki M, Funamizu T, et al. Clinical features of potential after-effects of percutaneous coronary intervention in the treatment of silent myocardial ischemia[J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(6): 1917-1924.
- [4] Xi Z, Zhang HW, Zhang Y, et al. Impact of smoking status on lipoprotein subfractions: data from an untreated Chinese cohort[J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(4): 235-243.
- [5] Hunter WG, McGarrah RW, Kelly JP, et al. High-density lipoprotein particle subfractions in heart failure with preserved or reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(2): 177-186.
- [6] Mazer NA, Giulianini F, Paynter NP, et al. A comparison of the theoretical relationship between HDL size and the ratio of HDL cholesterol to apolipoprotein AI with experimental results from the Women's Health Study[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(6): 949-958.
- [7] Corder K, Sharp SJ, Atkin AJ, et al. Age-related patterns of vigorous-intensity physical activity in youth: the International Children's Accelerometry Database[J]. *Prev Med Rep*, 2016, 4: 17-22.
- [8] Wan J, Zhou P, Wang D, et al. Impact of normal weight central obesity on clinical outcomes in male patients with premature acute coronary syndrome[J]. *Angiology*, 2019, 70(10): 960-968.
- [9] Serrano NC, Guio-Mahecha E, Quintero-Lesmes DC, et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and pre-eclampsia risk in the GenPE case-control study[J]. *Atherosclerosis*,

- 2018, 276: 189-194.
- [10] Bedi Jr KC, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure[J]. *Circulation*, 2016, 133(8): 706-716.
- [11] Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, et al. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(2): 171-177.
- [12] Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new Meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials[J]. *Circulation*, 2017, 135(20): 1979-1981.
- [13] Khera AV, Demler OV, Adelman SJ, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein particle number, and incident cardiovascular events: an analysis from the JUPITER trial (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating Rosuvastatin) [J]. *Circulation*, 2017, 135(25): 2494-2504.
- [14] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 140-205.
- [15] Stegman B, Shao M, Nicholls SJ, et al. Coronary atheroma progression rates in men and women following high-intensity statin therapy: a pooled analysis of REVERSAL, ASTEROID and SATURN [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 78-84.
- [16] Prasad M, Sara JD, Widmer RJ, et al. Triglyceride and triglyceride/HDL (high density lipoprotein) ratio predict major adverse cardiovascular outcomes in women with non-obstructive coronary artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(9): e009442.
- [17] Vallée A, Lelong H, Lopez-Sublet M, et al. Association between different lipid parameters and aortic stiffness: clinical and therapeutic implication perspectives [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(11): 2240-2246.
- [18] Ronsein GE, Hutchins PM, Isquith D, et al. Niacin therapy increases high-density lipoprotein particles and total cholesterol efflux capacity but not ABCA1-specific cholesterol efflux in statin-treated subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(2): 404-411.
- [19] Chandra A, Neeland IJ, Das SR, et al. Relation of black race between high density lipoprotein cholesterol content, high density lipoprotein particles and coronary events (from the Dallas Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7): 890-894.
- [20] 徐瑞霞, 郭远林, 张彦, 等. 多甘烷醇联合阿托伐他汀治疗对高脂血症患者高密度脂蛋白颗粒的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(2): 149-152.
- [21] 万进东, 王丹, 刘森, 等. 血浆致动脉硬化指数对早发急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后预后的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(7): 705-710.
- [22] 李超, 白明, 彭瑜, 等. 非高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 344-348.
- (此文编辑 许雪梅)

# (上接第 1033 页)

- [11] 郝凯丽, 路兴爱, 武宏春, 等. 心肌梗死相关 lncRNA 的筛选及表达模式分析[J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2018, 57(6): 740-748.
- [12] Cui W, Meng W, Zhao L, et al. TGF- $\beta$ -induced long non-coding RNA MIR155HG promotes the progression and EMT of laryngeal squamous cell carcinoma by regulating the miR-155-5p/SOX10 axis[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6): 2005-2018.
- [13] Zhang D, Cui Y, Li B, et al. miR-155 regulates high glucose-induced cardiac fibrosis via the TGF- $\beta$  signaling pathway[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 13(1): 215-224.
- [14] 冯艳, 李延民, 李静. 血管内皮生长因子对急性心肌梗死大鼠保护作用的研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(14): 1982-1984.
- [15] Radhiga T, Senthil S, Sundaresan A, et al. Ursolic acid modulates MMPs, collagen-I,  $\alpha$ -SMA, and TGF- $\beta$  expression in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(7): 785-793.
- [16] 李亮, 张传山, 毕晓娟, 等. miR-133a-3p 重组腺相关病毒的构建及抑制 LX-2 细胞  $\alpha$ -SMA 基因表达[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(6): 625-628.
- [17] 陈慧洋, 娄利霞, 赵一舟, 等. 芪丹利心丸对心肌梗死大鼠左心室心肌组织 miR-133a/TGF- $\beta$ 1/CTGF 信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 66-71.
- [18] 赵玉明, 李艳星, 朱晓峰, 等. miR-24 对心脏成纤维细胞生长和迁移的影响及机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(16): 3039-3044.
- [19] 王珏, 黄伟聪, 郑亮承, 等. MicroRNA-24 对心肌梗死后心肌细胞凋亡的调控作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(4): 590-596.
- (此文编辑 曾学清)