

本文引用: 欧三桃, 李 艳. 脂质代谢异常与慢性肾脏病合并心血管疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 654-660. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0654-07

脂质代谢异常与慢性肾脏病合并心血管疾病的研究进展

欧三桃^{1,2}, 李 艳^{1,2}

(1. 西南医科大学附属医院肾病内科, 2. 四川省肾脏病临床医学研究中心, 四川省泸州市 646000)

[专家简介] 欧三桃, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师, 澳大利亚 Monash 大学访问学者。从事临床工作 23 年, 精通各种肾脏病的临床诊治, 尤其擅长膜性肾病、糖尿病肾病、慢性肾衰竭的诊治等, 长期从事慢性肾脏病血管病变的基础和临床研究。主持各类课题 20 余项, 发表学术论文 100 余篇, 其中 SCI 论文 16 篇, 出版专著近 10 部, 获四川省医学科技二等奖 1 项。四川省卫健委学术与技术带头人, 任四川省医学会肾病专委会副主任委员、四川省国际医学交流促进会肾病专委会副主任委员、四川省医疗卫生与健康促进会肾病专委会副主任委员、中关村肾病血液净化创新联盟理事等。曾获全国卫生系统“青年岗位能手”、四川省卫计委首届“新时代健康卫士”、西南医科大学“金教鞭”等荣誉称号。



[关键词] 脂质代谢异常; 慢性肾脏病; 心血管疾病

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)的患病率逐年上升, 而心血管疾病(CVD)是导致其死亡的主要原因。CKD 患者往往同时合并脂质代谢异常, 这是促进 CVD 发生发展的重要因素, 但 CKD 患者的脂质代谢异常与 CVD 发病率和死亡率之间的关系有其特殊性, 各类降脂治疗能否有效改善 CKD 患者的 CVD 也存在争议。因此, 文章就脂质代谢异常与 CKD 患者合并 CVD 发生的病理生理机制及相关性作一综述, 这对降低 CKD 患者 CVD 发生率及改善患者预后具有十分重要的意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The research progress on abnormal lipid metabolism and chronic kidney disease with cardiovascular disease

OU Santao^{1,2}, LI Yan^{1,2}

(1. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Sichuan Clinical Research Center for Nephrology, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[KEY WORDS] abnormal lipid metabolism; chronic kidney disease; cardiovascular disease

[ABSTRACT] The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing year by year, and cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death. Patients with CKD are often complicated with abnormal lipid metabolism, which is a significant factor in promoting the occurrence and development of CVD. However, the relationship between dyslipidemia in CKD patients and morbidity and mortality of CVD has its particularity, and it is controversial whether various lipid-lowering treatments can effectively improve CVD in patients with CKD. Therefore, this article reviews the pathophysiological mechanism and correlation between abnormal lipid metabolism and CKD patients with CVD, which is of exceedingly significance to reduce the incidence of CVD and improve the prognosis of CKD.

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为十分重要的世界公共卫生问题, 影响着全球 9.1% 的人口, 而中国 CKD 患者总数已位居世界首

位^[1], 给中国带来了巨大的“挑战”。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是导致 CKD 患者死亡的主要原因, 约占 CKD 4~5 期患者所有死亡原因

[收稿日期] 2021-11-25

[修回日期] 2022-02-10

[基金项目] 四川省肾脏病临床医学研究中心 2020 年开放课题重点项目(2019YFS0537-3)

[作者简介] 欧三桃, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为慢性肾脏病血管病变, E-mail: ousantao@163.com。

的 40% ~ 50%^[2], 而 CKD 患者血脂异常的发病率约为 30% ~ 60%^[3], 这提示 CKD 患者血脂异常与 CVD 之间可能存在密切关联。然而 CKD 患者血脂异常与 CVD 风险之间的关联和发生机制尚不明确, 他汀类等降脂药物在 CKD 尤其是终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 患者中的心血管保护作用也极其有限, 因此本文就 CKD 患者血脂异常与 CVD 的病理生理机制及相关性做一综述。

1 脂质代谢异常与 CKD 合并 CVD

脂蛋白是由胆固醇、甘油三酯 (triglyceride, TG) 等血脂和载脂蛋白 (apolipoprotein, Apo) 结合而成, 可分为乳糜微粒 (chylomicrons, CM)、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)。此外, 还有一种与 LDL 在脂质成分上相似的脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp(a)]^[4]。

脂质代谢异常是指脂类及其代谢物在合成到分解过程中出现异常, 导致血浆中脂蛋白的水平、结构和功能发生改变^[5]。CKD 患者常伴有各类脂蛋白代谢相关酶的异常 (如脂蛋白脂肪酶、肝脂肪酶等)、受体的抑制和某些因子 (如载脂蛋白 A) 的改变等, 可引起脂蛋白的分解代谢延迟或加速、合成增加或成熟障碍, 从而出现脂质代谢异常。因此 CKD 早期患者就常出现血脂异常, 并随着疾病的进展而恶化。CKD 1 ~ 3 期患者常出现总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高^[6]; 而 CKD 4 ~ 5 期患者则表现为 TG 和富含甘油三酯的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRL) 水平升高, HDLC 降低^[7]。CKD 患者合并脂质代谢异常时, 可导致动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 等 CVD 的发生率和死亡率增加, 同时也会加速 CKD 的进展。值得注意的是, CKD 患者的脂蛋白水平与心血管风险之间的相关性与普通人群不同, 有其特殊性, 因此深入了解其机制十分必要。

1.1 CKD 患者 LDL 水平变化与 CVD

1.1.1 CKD 患者 LDLC 水平变化及机制 LDLC 携带有大部分的胆固醇, 是 VLDL 和 IDL 的残留物, 具有促动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的作用, 也是目前调脂干预治疗的主要靶点, 但 CKD 患者不同时期的血清 LDLC 水平是不同的。轻至中度 CKD

患者可出现较高的 LDLC 水平^[6], 而大多数中晚期 CKD 患者, 其 LDLC 水平与健康对照组相比无变化甚至降低^[8]。早期 CKD 患者 LDLC 水平升高可能是由于 TRL 分解代谢减少, 同时 LDLC 与其受体在肝脏中的结合受到抑制^[9]。尽管中晚期 CKD 患者 LDLC 水平升高不明显, 但其氧化型低密度脂蛋白胆固醇 (oxidized low density lipoprotein cholesterol, ox-LDL) 水平和小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small dense low density lipoprotein cholesterol, sd-LDL) 水平往往升高^[10-11]。ox-LDL 水平升高主要由于 CKD 患者 HDLC 等发挥的抗氧化能力减弱和氧化应激反应增强, 使 LDLC、sd-LDL 在血管内皮下很容易被氧化修饰成 ox-LDL。sd-LDL 水平升高主要是因为 CKD 患者 TG 水平升高时, 肝脏会产生富含 TG、ApoC III 的 VLDL1。同时由于 CKD 患者胆固醇酯转移蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 和肝脂肪酶 (hepatic lipase, HL) 活性增强, 促进 VLDL1 内的 TG 水解并被转化为 sd-LDL^[12-13]。

1.1.2 LDLC 与 CKD 患者合并 CVD 的关系

LDLC 水平对 CKD 患者心血管结局的预测能力存在争议。有研究发现 CKD 3 ~ 5 期患者 LDLC 水平与 ASCVD 风险呈正相关^[14], 然而也有研究并不支持这一观点。Kovesdy 等^[15]对患有 CKD 的 986 例男性退伍军人进行的一项横断面研究中, 在完全调整的模型中没有发现 LDLC 水平与心血管死亡率之间的关系。最近, Bajaj 等^[16]对 3 811 例 CKD 3 ~ 4 期成年患者进行了慢性肾功能不全队列研究, 平均随访 7.9 年, 发现 LDLC 水平与 ASCVD 风险之间没有显著的关联, 这可能是因为基线排除了有心力衰竭病史的 CKD 患者。此外, Raikou 等^[17]测定 96 例受试者和 45 例健康对照者的 ox-LDL 值, 并进行 LDLC 校正, 研究结果发现高 ox-LDL 水平与 CKD 患者 CVD 之间存在显著的相关性。周菲^[18]对 145 例 CKD 3 ~ 4 期患者进行了 4 年的回顾性分析, 发现 CKD 患者的 CVD 风险增加与高 sd-LDL 水平之间有明显相关性。

目前认为 ox-LDL 导致 CVD 的机制包括: (1) ox-LDL 增加促炎因子和细胞黏附分子的表达, 促进单核细胞在内膜下聚集并向巨噬细胞分化, 导致泡沫细胞和 As 斑块形成^[19]; (2) 与凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 结合, 导致内皮型一氧化氮合酶功能障碍和表达下调^[19], 造成内皮细胞功能障碍, 同时促进内皮细胞合成金属蛋白酶, 导致 As 斑块破裂^[19]; (3) 可引起内皮细胞凋亡^[20]; (4) 通过结合 CD36 受体和上调纤溶酶原激活物抑制剂 1 表

达,促进血栓形成^[21]。而 sd-LDL 导致 CVD 的机制有:(1)sd-LDL 与 LDL 受体的亲和力较低,导致其在循环中停留的时间延长,并增加了糖基化、氧化和被清道夫受体摄取的易感性^[22];(2)更容易被氧化,半衰期长,易与蛋白多糖结合后滞留,从而导致 As^[23];(3)具有很强的内皮穿透性并聚集在内膜下的能力,导致一氧化氮(nitric oxide, NO)减少和泡沫细胞生成增加^[24]。尽管心血管疾病的发病率与 LDL 有关,但一些 LDL 是有利的,它们是向细胞转运胆固醇的主要载体,由于 CKD 患者的 LDL 水平往往正常甚至降低,因此其对 CVD 风险的预测能力有限。而 sd-LDL 和 ox-LDL 水平在 CKD 患者中的敏感性更高,与 CKD 患者心血管风险之间存在着一定的相关性,并且有研究表明 sd-LDL 可能是比 LDL 更适合测量 CVD 的标志物^[25]。因此,未来应该进一步验证 ox-LDL 和 sd-LDL 是否可作为较 LDL 更好地预示 CKD 患者 CVD 风险的标志物。

1.2 CKD 患者 TG 水平变化与 CVD

1.2.1 CKD 患者 TG 水平变化及机制 TG 是构成脂蛋白的重要成分,主要存在于 TRL 中,如 VLDL、CM 等。CKD 患者常有高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG),这主要是由于 TG 分解代谢延迟和肝脏合成 TRL 增加所致^[26],其中延迟分解代谢是最常见机制。ApoC II 是脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)激活剂,而 ApoC III 是 LPL 抑制剂,CKD 患者 ApoC III 水平的增加和 ApoC II/ApoC III 降低,引起 LPL 活性降低,导致 TG 分解代谢延迟并且阻碍 TRL 的分解代谢,并发继发性甲状腺功能亢进时 LPL 活性也可降低^[27]。此外,CKD 患者合并胰岛素抵抗或高胰岛素血症时(常见于腹膜透析患者),可促使肝脏合成 TRL 增加^[28]。

1.2.2 TG 与 CKD 患者合并 CVD 的关系 HTG 是心血管疾病的传统危险因素,但在 CKD 患者中则要复杂得多。有研究认为,高 TG 水平是 CKD 患者发生心血管并发症的原因之一^[29]。Lamprea-Montealegre 等^[26]分析了 6 612 例基线无冠心病的患者,发现在 CKD 3 期患者中, TG 与冠心病风险密切相关;胡文涛等^[30]对 1 246 例 CKD 患者进行横断面调查和追踪随访,发现 TG 在 CKD 1~5 期均为心血管事件的危险因素。但是也有一些不同的发现,Chang 等^[31]研究了 50 673 例血液透析 ESRD 患者血清 TG/HDL 比值与其全因和心血管死亡率的关系,中位随访 19 个月,发现 TG/HDL 比值升高与 CVD 死亡率降低相关,这项研究提示透析患者脂质代谢与心血管死亡率之间独特且矛盾的关系。最近,一项

对 9 270 例 CKD 患者的研究发现, TG、TG/HDL 比值与 ASCVD 呈正相关,但与非 ASCVD 呈负相关^[14],由于 ESRD 患者常发生非 ASCVD 事件,因此可解释上述研究结果。此外,有研究发现 TG/HDL 比值是维持性血液透析患者心血管事件的独立危险因素^[32]。但未来仍需要更深入地探讨和评估 ESRD 患者血清 TG 水平、TG/HDL 比值与 CVD 的内在关联和机制。

TG 参与和促进 CVD 形成的确切机制还不清楚,目前大多认为 HTG 导致 CVD 的最直接原因并不是 TG 本身,而是 TRL^[33],包括以下几方面:(1)TRL 更容易穿透动脉壁并在内膜下沉积和滞留^[34],随后可被巨噬细胞直接摄取,促使泡沫细胞产生增加^[33],导致内皮功能障碍;(2)LPL 介导 TRL 水解产生脂解产物,如氧化的游离脂肪酸等^[35],它们可诱导白细胞介素和黏附分子等的产生,促进炎症反应^[36];(3)TRL 通过促进凝血酶原酶复合物的组装和上调纤溶酶原激活物抑制物 1 基因的表达而激活凝血级联反应,导致血小板聚集和血栓形成^[37]。由于 TG 对 CVD 的影响主要归因于其他脂质成分,而不是其本身,未来更应关注 CKD 患者中 TRL 对 CVD 的影响。

1.3 CKD 患者 Lp(a)水平变化与 CVD

1.3.1 CKD 患者 Lp(a)水平变化及机制 Lp(a)是一种致 As 等^[38]和血栓前状态的 LDL 样脂蛋白,由高度糖基化的 ApoA 和 ApoB100 通过二硫键共价结合而成,主要在肝脏中合成,肾脏在其分解清除方面有一定作用^[39]。其水平大多决定于 ApoA 的 LPA 基因,并与 ApoA 亚型的大小呈负相关^[40]。有研究发现 CKD 患者 Lp(a)水平显著升高,其升高与肾小球滤过率下降有一定关联^[40-41]。由于 CKD 患者肾功能受损、蛋白丢失过多及微炎症状态等,其 Lp(a)清除减少和合成增加,从而出现 Lp(a)水平升高^[42]。

1.3.2 Lp(a)与 CKD 患者合并 CVD 的关系 在普通人群,已证实高 Lp(a)水平是 CVD 的一个独立危险因素^[43],但 Lp(a)水平高是否会增加 CKD 患者的心血管事件尚存在争议。最近, Bajaj 等^[41]对 3 939 例 CKD 患者开展了队列研究,平均随访 7.5 年,发现 Lp(a)水平与患者心肌梗死风险呈正相关;雷玉华等^[44]对 200 例 CKD 3~5 期患者进行回顾性分析,也发现 Lp(a)水平与其心血管结局相关。但 Kollerits 等^[45]对 1 255 例病因为 2 型糖尿病的血液透析患者进行 4D 研究,发现较高的 Lp(a)水平或小亚型的 ApoA 与患者合并心血管事件并无关联,

这可能是由于 CKD 患者的分期、病因、个体的异质性以及研究终点定义不同等所导致。

目前认为 Lp(a) 导致 CVD 的机制有: (1) Lp(a) 可刺激内皮细胞表达黏附分子, 诱导单核细胞趋化并促进泡沫细胞形成^[46], 还能刺激血管平滑肌细胞迁移和增殖^[47], 从而导致 As; (2) Lp(a) 具有促炎作用, 通过氧化型磷脂可介导触发多种致炎途径^[48]; (3) ApoA 和纤溶酶原在结构上高度同源, Lp(a) 可通过干扰纤溶酶原的生理功能来抑制纤溶酶的激活和纤维溶解, 从而促进血栓形成^[46]。目前总体倾向于 CKD 患者高 Lp(a) 水平与其 CVD 风险增加有关, 这可能与 ApoA 亚型的大小有关, 也是未来需要深入研究的方向。

1.4 CKD 患者 HDLC 水平变化与 CVD

1.4.1 CKD 患者 HDLC 水平变化及机制

HDLC 是一个十分复杂的异质组, 包含许多大小、形状、蛋白质和脂质组成不一的亚类, 具有介导胆固醇的反向转运、抗 As、抗氧化、抗炎及内皮保护的功能。CKD 患者 HDLC 水平大多下降, 这是因为肝脏卵磷脂-胆固醇酰基转移酶 (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT) mRNA 表达显著下调, 血浆 LCAT 水平和活性降低, 阻碍前 β -HDLC 颗粒形成成熟的 HDLC。此外 CETP 的活性增加, 可促使 HDLC 转变成 TRL^[49-50]。

1.4.2 HDLC 与 CKD 患者合并 CVD 的关系 在普通人群中血清 HDLC 水平与心血管风险呈负相关, 已被认为是 CVD 的独立危险因素^[51]和预测因子之一^[52]。在 CKD 患者中, 较低的 HDLC 水平也会增加 CVD 的风险^[16,29], 但大多数研究提示 CKD 患者 HDLC 水平与其 CVD 的发病率和死亡率无关^[30,53], 甚至较高的 HDLC 水平患者有更高的心源性死亡率^[54]。这表明 HDLC 水平与 CKD 患者心血管结局之间的关系尚不明确, 用其评估 CKD 患者的 CVD 风险价值有限, 而 HDLC 的结构和功能改变可能才是影响患者心血管结局的主要因素, 因此未来需关注对“失功能”HDL 的研究^[55]。

近年来, HDL 的胆固醇流出能力 (cholesterol efflux capacity, CEC) 是否可以预测 CVD 已成为研究热点, 在非 CKD 患者中 CEC 已被证明与心血管事件呈负相关^[56], 但 CEC 可能不能很好地预测 CKD 患者的心血管风险。德国的一项针对 1 147 例糖尿病 ESRD 患者的随机对照试验, 中位随访 4.1 年, 发现 CEC 不能预测其 CVD 风险^[57]。最近 Gipson 等^[58]前瞻性连续纳入健康人群、至少有一种冠心病危险因素的患者、既往有冠心病患者和 CKD 3 ~ 5

期患者共 77 例, 评估其 CEC 和向肝细胞输送胆固醇的能力 (capacity to deliver cholesterol to hepatocytes, CDCH), 发现 CKD 3 ~ 5 期患者与健康对照者相比 CDCH 降低, 认为巨噬细胞转运胆固醇到肝脏或胆固醇逆向转运的最后一步的异常可能是 CKD 患者 CVD 风险增加的原因, 而不是由于 CEC 的改变, 证明了 CDCH 对 CKD 患者心血管结局的预测价值, 这有可能是继 CEC 后对 CKD 患者 CVD 风险评估和靶向治疗的一个研究方向。

由于 HDLC 的结构、功能及代谢都十分复杂, 以上研究并不能代表所有观点, 再加上人群的异质性、不同肾脏损害阶段等都会导致研究结果的不一致, 未来关于 HDLC 结构或功能的研究仍是主要探索方向。

2 对 CKD 患者调脂治疗是否有心血管获益?

他汀类药物是临床上治疗血脂异常最广泛使用的药物, 其在非 CKD 人群中已被证实可减少 ASCVD 事件^[59]。有研究表明, 他汀类药物能有效降低轻、中度 CKD 患者的心血管风险, 例如一项对 28 个随机对照试验的荟萃分析发现, 他汀类药物介导的 LDLC 水平下降可降低 CKD 2 ~ 3 期患者的 ASCVD 风险^[60], 但目前大多数研究表明他汀类药物并不能减少 ESRD 患者的心血管事件。这可能是因为: (1) ESRD 患者往往发生的是非 ASCVD 事件, 尤其是动脉钙化伴左心室肥厚、心力衰竭和心律失常等^[2]。(2) 维持性透析患者还有很多潜在的其他心血管危险因素, 例如氧化应激、炎症、尿毒症毒素的积聚等。(3) ESRD 患者血脂异常有其特殊性, 例如存在高 Lp(a) 以及 HDLC 的缺乏和功能障碍等, 这些改变均不能通过他汀类药物得到改善。(4) 他汀获益很大程度上取决于降低 LDLC 的量^[61], 因此在基线 LDLC 很低的 ESRD 患者中, 其心血管获益也会相应减少。

此外, 一些降脂很有前景的新疗法如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂、苯哌酸、Omega-3 脂肪酸制剂^[2]、血管紧张素受体阻断剂^[62]等在 CKD 患者中的应用也极其有限, 其疗效及心血管保护作用还需进一步证实。总之, CKD 相关的血脂异常与 CVD 之间具有复杂性和异质性, 需要进一步的研究来寻找和验证降脂的新疗法。

3 总结与展望

CKD 患者血脂异常主要表现为 TG、Lp(a)、ox-LDL 和 sd-LDL 水平升高而 HDL 水平下降, LDL 往往不高, 因此 ox-LDL 和 sd-LDL 可能是较 LDL 更好地预测 CKD 患者 CVD 风险的标志物, 未来应更加关注 CKD 患者 TRL 对 CVD 的影响、ApoA 亚型的大小、HDL 的结构和功能等。这为更好地预测 CKD 患者 CVD 风险、寻找降脂治疗新方向以及有效降低 CKD 患者 CVD 发病率和死亡率都有十分积极的意义。未来还需要深入探索 CKD 患者脂质代谢异常与 CVD 的具体发病机制及新的降脂治疗策略。

[参考文献]

- [1] GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and National burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(1225): 709-733.
- [2] HEINE G H, ELLER K, STADLER J T, et al. Lipid-modifying therapy in chronic kidney disease: pathophysiological and clinical considerations[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107459.
- [3] 倪兆慧. 慢性肾脏病患者的血脂管理[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(4): 349-350.
- NI Z H. Management of lipid in chronic kidney disease patients[J]. *J Nephrol Dialy Transplant*, 2019, 28(4): 349-350.
- [4] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 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.
- ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (revised in 2016)[J]. *Chin Circ J*, 2016, 31(10): 937-953.
- [5] DINCER N, DAGEL T, AFSAR B, et al. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(2): 265-277.
- [6] FERRO C J, MARK P B, KANBAY M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(12): 727-749.
- [7] LAMPREA-MONTEALEGRE J A, SHARRETT A R, MATSUSHITA K, et al. Chronic kidney disease, lipids and apolipoproteins, and coronary heart disease: the ARIC study[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 42-46.
- [8] MORADI H, STREJA E, VAZIRI N D. ESRD-induced dyslipidemia: should management of lipid disorders differ in dialysis patients? [J]. *Semin Dial*, 2018, 31(4): 398-405.
- [9] PIETZSCH J, LATTKKE P, JULIUS U. Oxidation of apolipoprotein B-100 in circulating LDL is related to LDL residence time. *In vivo* insights from stable-isotope studies[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(10): E63-E67.
- [10] RIBEIRO S, FARIA M S, SILVA G, et al. Oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a) levels in chronic kidney disease patients under hemodialysis: influence of adiponectin and of a polymorphism in the apolipoprotein(a) gene[J]. *Hemodial Int*, 2012, 16(4): 481-490.
- [11] CHU M, WANG A Y, CHAN I H, et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients[J]. *Br J Biomed Sci*, 2012, 69(3): 99-102.
- [12] ALIZADEH-FANALOU S, NAZARIZADEH A, ALIAN F, et al. Small dense low-density lipoprotein-lowering agents [J]. *Biol Chem*, 2020, 401(10): 1101-1121.
- [13] 安宁, 邹德玲. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(7): 639-644.
- AN N, ZHOU D L. Research progress of small dense low density lipoprotein and coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(7): 639-644.
- [14] LAMPREA-MONTEALEGRE J A, STAPLIN N, HERRINGTON W G, et al. Apolipoprotein B, triglyceride-rich lipoproteins, and risk of cardiovascular events in persons with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(1): 47-60.
- [15] KOVESDY C P, ANDERSON J E, KALANTAR-ZADEH K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(1): 304-311.
- [16] BAJAJ A, XIE D, CEDILLO-COUVERT E, et al. Lipids, apolipoproteins, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in persons with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(6): 827-836.
- [17] RAIKOU V, KARDALINOS V, KYRIAKI D. Oxidized low-density lipoprotein serum concentrations and cardiovascular morbidity in end stage of renal disease[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2018, 5(3): 35.
- [18] 周菲. sdLDL-C/LDL-C 与慢性肾脏病患者心血管事件相关[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(A02): 31-34.
- ZHOU F. sdLDL-C/LDL-C was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients[J]. *Int J Lab Med*, 2018, 39(A02): 31-34.
- [19] KATTOOR A J, KANURI S H, MEHTA J L. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1693-1700.
- [20] CHEN J, MEHTA J L, HAIDER N, et al. Role of caspases in ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2004, 94(3): 370-376.
- [21] CARNEVALE R, BARTIMOCCIA S, NOCELLA C, et al. LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1): 108-116.
- [22] KULANUWAT S, TUNGTRONGCHIT R, BILLINGTON D, et al. Prevalence of plasma small dense LDL is increased in obesity in a Thai population[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 30.
- [23] HOOGEVEEN R C, GAUBATZ J W, 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.
- [24] SANTOS H O, EARNEST C P, TINSLEY G M, et al. Small

- dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4): 503-509.
- [25] FILLER G, TAHERI S, MCINTYRE C, et al. Chronic kidney disease stage affects small, dense low-density lipoprotein but not glycosylated low-density lipoprotein in younger chronic kidney disease patients: a cross-sectional study[J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(3): 383-388.
- [26] LAMPREA-MONTEALEGRE J A, MCCLELLAND R L, GRAMS M, et al. Coronary heart disease risk associated with the dyslipidaemia of chronic kidney disease[J]. *Heart*, 2018, 104(17): 1455-1460.
- [27] VAZIRI N D, WANG X Q, LIANG K. Secondary hyperparathyroidism downregulates lipoprotein lipase expression in chronic renal failure[J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(6): F925-F930.
- [28] MIKOLASEVIC I, ŽUTELIJA M, MAVRINAC V, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2017, 10: 35-45.
- [29] PHUKAN R R, GOSWAMI R K. Unusual dyslipidemia in patients with chronic kidney diseases[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(1): BC01-BC04.
- [30] 胡文涛, 李少敏, 刘佩佳, 等. 血脂水平在不同 CKD 分期患者中与心血管事件和全因死亡预后关系研究[J]. *新医学*, 2020, 51(6): 439-444.
- HU W T, LI S M, LIU P J, et al. Correlation between blood lipid levels and prognosis of cardiovascular events and all-cause death in patients with different stages of chronic kidney diseases[J]. *J New Med*, 2020, 51(6): 439-444.
- [31] CHANG T, STREJA E, SOOHOO M, et al. Association of serum triglyceride to HDL cholesterol ratio with all-cause and cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 591-602.
- [32] 范媛敏, 刘 华, 陈忠英, 等. 冠状动脉钙化评分联合 TG/HDLC 值对维持性血液透析患者心血管事件的筛查价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 66-69.
- FAN Y M, LIU H, CHEN Z Y, et al. Screening value of coronary calcification score combined with TG/HDLC value for cardiovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(1): 66-69.
- [33] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 537-557.
- [34] 熊 芳, 王宗保, 唐朝克. 富含甘油三酯脂蛋白代谢及其在动脉粥样硬化中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(1): 81-86.
- XIONG F, WANG Z B, TANG C K. Roles of lipoprotein lipase in triglyceride metabolism and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(1): 81-86.
- [35] TOTH P P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 171-183.
- [36] DOI H, KUGIYAMA K, OKA H, et al. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism[J]. *Circulation*, 2000, 102(6): 670-676.
- [37] OLUFADI R, BYRNE C D. Effects of VLDL and remnant particles on platelets[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2006, 35(3/4): 281-291.
- [38] 覃群婷, 邓秀婷, 路文盛. 脂蛋白(a)的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2): 194-200.
- QIN C T, DENG X T, LU W S. Research progress of lipoprotein (a)[J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(2): 194-200.
- [39] BERG K. A new serum type system in man: the LP system[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963, 59: 369-382.
- [40] HOPEWELL J C, HAYNES R, BAIGENT C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease[J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(4): 577-585.
- [41] BAJAJ A, DAMRAUER S M, ANDERSON A H, et al. Lipoprotein (a) and risk of myocardial infarction and death in chronic kidney disease: findings from the CRIC study (chronic renal insufficiency cohort)[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(10): 1971-1978.
- [42] 林丽华, 刘 宏, 刘必成. 脂蛋白(a)与慢性肾脏病患者心血管疾病研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(5): 852-855.
- LIN L H, LIU H, LIU B C. Research progress of lipoprotein (a) and cardiovascular diseases in patients with chronic renal disease[J]. *J Southeast Univ (Med Sci Ed)*, 2017, 36(5): 852-855.
- [43] NORDESTGAARD B G, LIPOPROTEIN L A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(11): 1953-1975.
- [44] 雷玉华, 李元红. Lp(a)对慢性肾脏病 3~5 期患者冠状动脉疾病的作用研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(10): 896-898.
- LEI Y H, LI Y H. Study on the relationship between Lp(a) and coronary artery disease in patients with stage 3-5 chronic kidney disease[J]. *J Clin Cardiol*, 2019, 35(10): 896-898.
- [45] KOLLERITS B, DRECHSLER C, KRANE V, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein(a) isoforms and clinical endpoints in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: results from the 4D study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(11): 1901-1908.
- [46] WU M F, XU K Z, GUO Y G, et al. Lipoprotein(a) and atherosclerotic cardiovascular disease: current understanding and future perspectives[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(6): 739-748.
- [47] MANOCHA A, SRIVASTAVA L M. Lipoprotein (a): a unique Independent risk factor for coronary artery disease[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 31(1): 13-20.
- [48] BOFFA M B, KOSCHINSKY M L. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(5): 305-318.
- [49] DUŠEJOVSKÁ M, VECKA M, RYCHLÍK I, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management[J]. *Vnitř Lek*, 2020, 66(5): 275-281.
- [50] RYSZ J, GLUBA-BRZÓZKA A, RYSZ-GÓRZYŃSKA M, et al. The role and function of HDL in patients with chronic kidney dis-

- ease and the risk of cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 601.
- [51] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- GUO M Q, YIN X J, DIAO D Y, et al. Relationship between the levels of lipid metabolism and coronary atherosclerotic lesions[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(2): 149-155.
- [52] TOTH P P, BARTER P J, ROSENSON R S, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(5): 484-525.
- [53] ZEWINGER S, SPEER T, KLEBER M E, et al. HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(5): 1073-1082.
- [54] MORADI H, STREJA E, KASHYAP M L, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(8): 1554-1562.
- [55] 赵小杰, 喻红. HDL与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 185-191.
- ZHAO X J, YU H. Dysfunctional high density lipoprotein and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 185-191.
- [56] SZILI-TOROK T, ANNEMA W, ANDERSON J, et al. HDL cholesterol efflux predicts incident new-onset diabetes after transplantation (NODAT) in renal transplant recipients independent of HDL cholesterol levels[J]. *Diabetes*, 2019, 68(10): 1915-1923.
- [57] KOPECKY C, EBTEHAJ S, GENSER B, et al. HDL cholesterol efflux does not predict cardiovascular risk in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 769-775.
- [58] GIPSON G T, CARBONE S, WANG J, et al. Impaired delivery of cholesterol effluxed from macrophages to hepatocytes by serum from CKD patients May underlie increased cardiovascular disease risk[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(2): 199-210.
- [59] CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION, FULCHER J, O'CONNELL R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1397-1405.
- [60] CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) COLLABORATION, HERRINGTON W G, EMBERSON J, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a Meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(10): 829-839.
- [61] FERENCIC B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472.
- [62] 杨沿浪, 张道友, 陈卫东, 等. 血管紧张素受体阻断剂对慢性肾病患者尿蛋白、脂质代谢及炎症因子的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(6): 476-478.
- YANG Y L, ZHANG D Y, CHEN W D, et al. Effects of angiotensin receptor blockers on proteinuria, lipid metabolism and inflammatory factors in patient with chronic glomerular disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2008, 16(6): 476-478.
- (此文编辑 许雪梅)