

载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B100 在冠脉病变进展中的作用

汤磊乐¹, 黄卓山², 郑坚锐¹, 陈 璘¹

(中山大学1. 附属第三医院心血管内科, 广东 广州 510630; 2. 附属第一医院心血管内科, 广东 广州 510700)

摘要:【目的】通过回顾性资料,分析载脂蛋白(APO)A1、B100对冠状动脉病变进展的影响及预测作用。【方法】入选2010年6月至2015年10月于中山大学附属第三医院行冠状动脉造影或冠脉CTA检查,并在间隔 ≥ 6 个月后复查冠脉情况的患者(245例),分为冠脉病变非进展组(114例)、进展组(131例)。比较两组间临床资料及生化指标差异,并通过回归分析,了解APOA1、APOB100与冠脉病变进展的关系。【结果】两组比较,冠脉病变非进展组基线APOA1水平(1.33 ± 0.29 vs 1.24 ± 0.25 , $P = 0.015$)、APOA1/AOPB100(1.56 ± 0.65 vs 1.38 ± 0.44 , $P = 0.014$)更高;两组基线AOPB100水平(0.96 ± 0.37 vs 0.97 ± 0.31 , $P = 0.87$)无差异。两组随访APOA1水平均较基线水平均升高,冠脉病变进展组APOA1水平变化有统计学意义(1.24 ± 0.25 vs 1.31 ± 0.28 , $P = 0.006$)。通过单因素回归分析,基线APOA1、APOA1/APOB100水平与冠脉病变进展负相关;通过多因素回归分析,APOA1($OR = 0.245$, $P = 0.005$)与冠脉病变进展负相关。【结论】APOA1水平与冠脉病变负相关,可能具有延缓冠脉病变进展作用,且可能有利于预测冠脉病变进展风险。

关键词: 载脂蛋白 A1; 载脂蛋白 B100; 冠脉病变进展

中图分类号: R4

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)03-0395-06

Effects of APOA1 and APOB100 on Progression of Coronary Artery Lesion

TANG Lei-le¹, HUANG Zhuo-shan², ZHENG Jian-rui¹, CHEN Lin¹

(1. Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;

2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510700, China)

Corresponding to: CHEN Lin, E-mail: cl1833@21cn.com

Abstract: 【Objective】 The retrospective study was designed to analyze the dynamic relationship between the Apolipoprotein A1, B100 and the progression of coronary artery lesion. 【Methods】 Patients who underwent the second coronary angiography or coronary 320-slice CTA at a minimum review interval of 6 months after their first examinations in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from 2010 to 2015 ($n = 245$), were divided into non progress group ($n = 114$) and progress group ($n = 131$). We compared the differences of clinical and Biochemical data between two groups, and tried to find out the relationship by Logistic Regression analysis. 【Results】 The baseline levels of APOA1 (1.33 ± 0.29 vs 1.24 ± 0.25 , $P = 0.015$), APOA1/AOPB100 (1.56 ± 0.65 vs 1.38 ± 0.44 , $P = 0.014$) in non progress group were higher than those in progress group. The baseline levels of APOB100 were similar in both groups. The follow-up levels of APOA1 were higher than the baseline levels in both groups, the variation was significant in progress group (1.24 ± 0.25 vs 1.31 ± 0.28 , $P = 0.006$). The levels of APOA1 and APOA1/APOB100 were correlated with progression of coronary artery lesion negatively in single-variate logistic regression analysis. The level of APOA1 ($OR = 0.245$, $P = 0.005$) was correlated with progression of coronary artery lesion negatively in multivariate logistic regression analysis. 【Conclusions】 APOA1 may has the effect of delaying the progression of coronary artery lesion, and may predict the progression of coronary artery lesion.

Key words: APOA1; APOB100; progression of coronary artery lesion

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(3): 395-400]

血脂水平与冠心病密切相关。中国成人血脂异常总体患病率高达40.4%,较2002年呈大幅

度上升。根据统计,人群血清胆固醇的升高将导致2010-2030年期间我国心血管病事件增加约

收稿日期: 2016-11-21

基金项目: 广东省科技计划项目(2009B030801146)

作者简介: 汤磊乐, 医学硕士, 医师, E-mail: 158968413@qq.com; 陈璘, 通信作者, 医学博士, 教授, E-mail: cl1833@21cn.com

920万^[1]。降低甘油三酯(TC)、低密度脂蛋白C(LDL-C)等血脂水平被认为是预防和控制冠心病的重要手段,其水平也被视为预测冠心病发病风险的有效指标。然而根据相关报道^[2-4],在经过降脂治疗,LDL-C降低至一定水平后,LDL-C等血脂水平与心血管事件的相关性明显减弱;相反,载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, APOA1)、载脂蛋白B100(apolipoprotein B100, APOB100)及其比值对心血管事件的发生始终具有密切相关性。由于冠心病为多发病,常导致心肌梗死、心力衰竭等并发症,严重威胁生命,所以从众多血脂指标中寻找简单可取、有效判断冠心病严重程度及其发展风险的指标,具有积极的临床意义。故本研究为了解APOA1、APOB100及其比值对冠脉病变进展的预测作用进行分析。

1 材料与方法

1.1 研究对象

中山大学附属第三医院2010年6月至2015年10月期间行冠状动脉造影或320排冠状动脉螺旋CTA检查,且在间隔 ≥ 6 个月以后复查冠脉造影或冠脉CTA的临床资料齐全的患者。排除周围血管疾病、脑卒中、严重肝肾功能不全、全身严重感染、自身免疫性疾病及恶性肿瘤者。最终纳入患者共245例。

1.2 分组及方法

收集临床资料、计算Gensini评分^[5]及生化水平。定义Gensini进展率(分/年)^[6]: $(\text{复查Gensini积分} - \text{初次Gensini积分}) / \text{复查间隔(年)}$;定义冠状动脉病变进展^[6]:Gensini进展率 > 0 分/年;定义非冠脉病变进展:Gensini进展率 ≤ 0 分/年。如患者的Gensini进展率 > 0 分/年,则被纳入冠脉病变进展组(131例),患者的Gensini进展率 ≤ 0 分/年,则被纳入冠脉病变非进展组(114例)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件包对所有数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用 t 检验;前后对应数据比较采用配对 t 检验。计数资料以百分数表示,两组间比较采用Pearson卡方检验。相关性分析采用单因素和多因素的二分类Logistic回归分析,多因素Logistic回归分析变量的筛选使用逐步向前法,变量引入

水准为0.05,剔除水准为0.10。以上所有检验结果均以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本次研究纳入245例患者,平均年龄(66 ± 11)岁,其中男性136例(55.5%),女性109例(44.5%),APOA1/APOB100 < 1 者共45例(18.4%)。高血压、糖尿病、冠心病发病率、各种血脂异常情况详见表1。

表1 患者基本情况
Table 1 Patient characteristics

Variables	No. of patients	
	Male 136 (55.5%)	Female 109 (44.5%)
Age/years	66 \pm 11	
Smoker	86(35.1%)	
Review interval/year	1.65 \pm 0.94	
MS(Metabolic syndrome)	88(35.9%)	
Hypertension	171(69.8%)	
Diabetes mellitus	81(33.1%)	
BMI ≥ 25 kg/m ²	89(36.3%)	
Hypercholesterolemia	83(33.9%)	
APOA1/APOB100 < 1	45(18.4%)	
Hypo-HDL-C-emia	79(32.2%)	
Hyper-LDL-C-emia	71(29%)	
Hypertriglyceridemia	108(44.1%)	
Hyperlipoprotein(a)emia	57(23.3%)	
Coronary heart disease	182(74.3%)	
Multi-vessel coronary disease	101(41.2%)	
Progression group	131(53.4%)	

2.2 冠状动脉病变非进展组与进展组临床资料及生化水平比较

发现两组患者使用降糖药物比例接近;冠脉病变进展组患者使用降脂药、抗血小板药物比例、介入强度更高;非冠脉病变进展组基线APOA1、APOA1/APOB100水平更高,其余血脂指标水平比较无明显差异(表2)。

应用配对 t 检验,对比血脂基线及随诊水平,CHOL、TG、LDL-C水平在两组中均明显下降,且随访时LDL-C水平已低于2.6 mmol/L;两组APOA1、APOA1/APOB100随访水平均有提高。随

表2 两组间临床资料及生化水平比较

Table 2 The comparisons of clinical and biochemical data between non progress group and progress group				
Variables	Non progress group(n = 114)	Progress group(n = 131)	t/ χ^2	P
Male	61(53.5%)	75(57.3%)	0.35 ²⁾	0.56
Smoker	34(29.8%)	52(39.7%)	2.61 ²⁾	0.11
Age/years	65 ± 11	66 ± 11	-1.025 ²⁾	0.306
MS	34(29.8%)	54(41.2%)	3.44 ²⁾	0.064
Diabetes mellitus	38(33.3%)	43(32.8%)	0.007 ²⁾	0.93
Hypertension	67(58.8%)	104(79.4%)	12.29 ²⁾	<0.001
Coronary heart disease	76(66.7%)	106(80.9%)	6.48 ²⁾	0.011
Multi-vessel coronary disease	39(34.2%)	62(47.3%)	4.33 ²⁾	0.037
Stent implantation ³⁾	44(38.6%)	92(70.2%)	24.68 ²⁾	<0.001
Aspirin	87(76.3%)	120(91.6%)	10.87 ²⁾	0.001
Clopidogrel	62(54.4%)	100(76.3%)	13.11 ²⁾	<0.001
Statin	97(85.1%)	123(93.9%)	5.16 ²⁾	0.023
β -blocker	54(47.4%)	71(54.2%)	1.14 ²⁾	0.286
ACEI/ARB	53(46.5%)	80(61.1%)	5.22 ²⁾	0.022
CCB	31(27.2%)	45(34.4%)	1.46 ²⁾	0.230
Long-acting insulin	11(9.6%)	10(7.6%)	0.32 ²⁾	0.574
Short-acting insulin	10(8.8%)	9(6.9%)	0.31 ²⁾	0.580
Sulfonylureas/ Glinides	12(10.5%)	14(10.7%)	0.002 ²⁾	0.968
Metformin	15(13.2%)	13(9.9%)	0.63 ²⁾	0.430
Glitazones	0(0%)	2(15%)	0.376 ²⁾	0.540
Glucosidase inhibitor	16(14.0%)	18(13.7%)	0.004 ²⁾	0.947
Review interval/year	1.50 ± 0.73	1.78 ± 1.12	-2.361 ¹⁾	0.019
BMI/(kg/m ²)	23.84 ± 2.95	24.43 ± 3.45	-1.43 ¹⁾	0.153
FBG/(mmol/L)	6.36 ± 2.88	6.32 ± 2.53	0.10 ¹⁾	0.920
UA/(μ mol/L)	346.6 ± 107.8	351.1 ± 109.60	-0.325 ¹⁾	0.746
CHOL/(mmol/L)	4.80 ± 1.22	4.86 ± 1.25	-0.396 ¹⁾	0.690
TRIG/(mmol/L)	2.09 ± 1.83	2.19 ± 1.76	-0.415 ¹⁾	0.68
HDL-C/(mmol/L)	1.14 ± 0.33	1.08 ± 0.29	1.29 ¹⁾	0.196
LDL-C/(mmol/L)	2.99 ± 1.05	3.04 ± 1.08	-0.319 ¹⁾	0.750
LP(a)/(mg/L)	203.92 ± 184.68	239.36 ± 223.22	-1.33 ¹⁾	0.190
APOA1/(g/L)	1.33 ± 0.29	1.24 ± 0.25	2.45 ¹⁾	0.015
APOB100/(g/L)	0.96 ± 0.37	0.97 ± 0.31	-0.161 ¹⁾	0.870
APOA1/APOB100	1.56 ± 0.65	1.38 ± 0.44	2.48 ¹⁾	0.014

1) value of *t*, 2) value of χ^2 , 3) follow-up out come

访时,冠脉进展组中 APOA1(1.24 ± 0.25 vs 1.31 ± 0.28, $P = 0.006$)、APOA1/APOB100(1.38 ± 0.44 vs 1.52 ± 0.55, $P = 0.002$)水平的提高,有统计学意义。其余血脂水平前后比较无统计学差异(表3)。

2.3 冠脉病变进展发生率与各因素的回归分析

以冠脉病变进展的发生作为结局进行单因素 Logistic 回归分析,结果示基线 APOA1(OR = 0.316, 95% CI: 0.123~0.813)、APOA1/ApoB100(OR = 0.548, 95% CI: 0.335~0.897)均与冠脉病变进展的发生呈负相关,血脂谱中的其余指标与冠脉

病变进展发生的相关性无统计学意义(表4)。将上述各项因素共同进行多因素 Logistic 回归分析,结果 APOA1 能进入回归方程中,与冠脉病变进展的发生呈负相关(OR = 0.245, 95% CI: 0.091~0.659, $P = 0.005$)。

3 讨论

尽管大部分患者根据 AHA、ACCF 指南,应用他汀类药物进行二级治疗,LDL-C 降至 2.6 mmol/L

表3 血脂指标前后对比

Table 3 The comparisons between baseline and follow-up levels of lipids in two groups respectively

	Non progress group				Progress group			
	Baseline level	Follow-up level	<i>t</i>	<i>P</i>	Baseline level	Follow-up level	<i>t</i>	<i>P</i>
CHOL/(mmol/L)	4.82 ± 1.22	4.34 ± 1.02	4.64	< 0.001	4.90 ± 1.26	4.23 ± 1.10	6.083	< 0.001
TRIG/(mmol/L)	2.09 ± 1.85	1.83 ± 1.42	2.01	0.047	2.22 ± 1.78	1.84 ± 1.37	2.42	0.017
HDL-C/(mmol/L)	1.14 ± 0.33	1.12 ± 0.30	0.97	0.331	1.09 ± 0.29	1.05 ± 0.29	1.47	0.142
LDL-C/(mmol/L)	2.99 ± 1.05	2.57 ± 0.93	4.56	< 0.001	3.06 ± 1.09	2.55 ± 1.00	5.205	< 0.001
APOA1/(g/L)	1.33 ± 0.29	1.39 ± 0.32	-1.703	0.091	1.24 ± 0.25	1.31 ± 0.28	-2.799	0.006
APOB100/(g/L)	0.96 ± 0.37	0.98 ± 0.37	-0.80	0.426	0.97 ± 0.31	0.94 ± 0.29	1.176	0.242
APOA1/APOB100	1.56 ± 0.65	1.58 ± 0.62	-0.239	0.811	1.38 ± 0.44	1.52 ± 0.55	-3.22	0.002
LP(a)/(mg/L)	204 ± 185	210 ± 223	-0.66	0.509	264 ± 214	225 ± 240	1.27	0.207

表4 冠脉病变进展发生率与各因素单因素 Logistic 回归分析

Table 4 Single-variate Logistic regression analysis

	OR	95%CI	<i>P</i>
APOA1	0.316	(0.123, 0.813)	0.017
APOB100	1.063	(0.505, 2.241)	0.871
APOA1/APOB100	0.548	(0.335, 0.897)	0.017
CHOL	1.042	(0.850, 1.278)	0.691
HDL-C	0.583	(0.258, 1.321)	0.196
LDL-C	1.040	(0.818, 1.321)	0.749
TG	1.031	(0.894, 1.188)	0.677
Lp(a)	1.001	(1.000, 1.002)	0.188

以下,仍有患者罹患冠心病或复发,甚至需要介入治疗^[2]。所以,寻找更有效预测冠脉病变进展、冠脉病变残余风险的指标,具有积极临床意义。

根据相关研究指出^[7-8],虽然他汀类药物可降低 APOB100、APOB100/APOA1 水平,升高 APOA1 水平,但是 APOA1、APOB100 预测动脉粥样硬化和心血管事件作用仍优于其他血脂指标。APOA1、HDL-C 水平下降,明显与心绞痛患者的总体和心源性死亡率的增高相关^[9]。APOB100 基础水平和 IHD (ischemic cardiomyopathy, 缺血性心肌病) 发生风险的关系独立于 TG 和 HDL-C,而且 APOB100 水平与 CHOL/HDL-C 比值相比,预测 IHD 的作用更好。另外,由于 LDL-C 水平低于 3 mmol/L 的情况下,其水平测量通常不准确,所以可能导致致死性心肌梗死的风险与 LDL-C 水平不相关;相反,在低 LDL-C 水平情况下, APOA1/APOB100 水平的下降仍与致死性心肌梗死的风险升高相关。所以 APOA1/APOB100 比值的预测作用独立于 LDL-C 水平。

经过降脂治疗后^[3],其他血脂指标都可能失去了预测作用,而 APOA1 和 APOB100 的预测价值依然存在,并反映机体抗动脉粥样硬化和致动脉粥样硬化血脂的平衡及其改变。在 AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Preventions Study, 空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化防治对策研究) 研究中,通过洛伐他汀治疗轻中度 CHOL、LDL-C 升高和 HDL-C 降低。基础的 APOA1、APOB100、APOA1/APOB100 水平明显与急性冠脉事件相关。而 LDL-C 和 CHOL 水平则与急性冠脉事件无相关性。另外,无论是在他汀类治疗组还是在安慰剂治疗组, APOA1/APOB100 比值与冠脉风险的相关性最强。

根据 Boekholdt 等^[10]对 APOA1 水平与冠脉事件风险关系进行荟萃分析,发现总体人群中,基线 HDL-C、APOA1 水平都与冠脉事件风险负相关;在应用他汀治疗的人群中, LDL-C 降至 1.3 mmol/L 以下,基线 HDL-C 水平、APOA1 水平与冠脉病变风险负相关,但仅 APOA1 水平的上升仍和冠脉事

件风险下降相关。另外,本研究中,冠脉病变非进展组的APOA1随访水平仍比进展组的APOA1随访水平高(1.39 ± 0.32 vs 1.31 ± 0.28 ,表3),结合Mani等^[11]通过冠脉造影及IVUS(intravascular ultrasound,血管内超声)检查发现发结果,他汀治疗的人群中,APOA1随访水平与动脉粥样斑块体积的增大百分比及总体积负相关,提示我们可以将随访水平作为新基点,评估下一阶段冠脉病变进展风险的变化。而Emoto等^[2]选取接受他汀类药物治疗的冠心病患者,并将LDL-C水平降至(2.50 ± 0.73)mmol/L,研究患者APOB/APOA1与氧化代谢产物、内皮功能异常的关系。发现CHOL、TG、LDL-C与氧化指标和内皮功能异常指标无相关性;APOB/APOA1水平与氧化、炎症及内皮功能异常指标正相关,推测APOB/APOA1可以预测接受有效他汀治疗患者的冠脉事件残余风险。

综上所述,APOA1、APOB100,无论基线水平、随访水平及前后差异,均对冠脉病变的发生发展有密切关系。其中可能涉及以下机制:①不同类型脂蛋白微粒都有不同的载脂蛋白;载脂蛋白有利于稳定脂蛋白结构,参与血脂的代谢;部分载脂蛋白作为组织受体的配体,部分可以激活或抑制循环、组织代谢过程中的酶。②APOA1是LCAT(lecithin cholesterol acyl transferase,卵磷脂胆固醇酰基转移酶)的辅助因子^[1],同时也是ATP结合蛋白的配体,通过促进胆固醇与HDL结合^[12-15],直接或间接的通过HDL逆转胆固醇至肝脏。同时,APOA1也具有抗炎、抗氧化效果^[2],故APOA1具有抗动脉粥样硬化作用。③APOB100出现在LDL-C、IDL、VLDL微粒中^[1]。每个脂蛋白微粒仅包含1个APOB100分子。因此,APOB100水平反映致动脉粥样硬化脂蛋白的总体水平^[2,16]。同时APOB100是LDL-C微粒与LDL-C受体相连接的重要部分,其作用是使LDL-C被内在化和进入血管内膜下层,促进胆固醇吸收,并促进LDL-C的氧化,从而增加动脉粥样硬化风险^[17]。所以过量的APOB100是导致动脉粥样硬化过程发生的主要触发原因之一。总体而言,由于APOA1水平代表了机体抗动脉粥样硬化的保护作用强度,APOB100水平是致动脉粥样硬化脂蛋白水平的集合表现并参与动脉粥样硬化过程,所以APOA1和APOB100水平与冠心病的发生发展密切相关,且可以作为动脉病变风险的预测因子。

在本研究中,通过前后对比,发现患者的CHOL、TG、LDL-C水平在两组中均明显下降,并且LDL-C水平均降至3.0 mmol/L以下(2.57 ± 0.93 vs 2.55 ± 1.00)。冠脉进展组中APOA1水平的提高,有统计学意义(1.24 ± 0.25 vs 1.31 ± 0.28 , $P = 0.006$)。其余血脂水平前后比较无统计学差异。说明患者经过生活方式改善、他汀类药物的应用,改善了血脂水平。由于降脂治疗可以降低其他血脂指标对冠脉病变的发生、严重程度的预测能力,所以CHOL、TG、LDL-C、Lp(a)水平,不能作为冠脉病变的发生、严重程度的有力预测指标。相反,在降脂治疗后,APOA1、APOB100水平及二者比值,可以稳定反映机体抗动脉粥样硬化和致动脉粥样硬化血脂的平衡及其改变。通过组间比较(表2),两组间APOA1水平存在明显差异,两组间APOB100水平无差异,但可以推论得出APOA1、APOB100水平及其两者比值可以预测冠心病的严重程度。

通过单因素Logistic回归分析,APOA1、APOA1/APOB100水平与冠脉病变进展发生率间负相关性有统计学意义;通过多因素Logistic回归分析,APOA1水平与冠脉病变进展发生率间负相关性有统计学意义。说明APOA1、APOB100水平,极有可能成为冠脉病变进展发生的预测因子。

综上所述,对于已经进行了降脂治疗的患者,由于CHOL、TG、LDL-C、Lp(a)水平受到药物的影响,它们对于冠脉病变严重程度及心血管事件的预测能力将下降,所以我们需要通过观察APOA1、APOB100的水平,重新评估患者冠脉病变严重程度、进展发生风险,并同时控制APOA1、APOB100的水平作为我们降脂治疗的重要内容。

参考文献:

- [1] 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):937-950.
Joint Committee On Revision Of Guidelines On Prevention And Treatment Of Dyslipidemia In Chinese Adults. Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Chinese Adults [J]. Chin J Cardiol, 2016, 31(10):937-950.
- [2] Emoto T, Sawada T, Morimoto N, et al. The apolipoprotein B/A1 ratio is associated with reactive oxygen me-

- tabolites and endothelial dysfunction in statin-treated patients with coronary artery disease [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(7):623-629.
- [3] Gotto A J, Whitney E, Stein E A, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) [J]. *Circulation*, 2000, 101(5):477-484.
- [4] Glasziou P P, Irwig L, Kirby A C, et al. Which lipid measurement should we monitor? An analysis of the LIPID study [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(2):e3512.
- [5] Gensini G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.
- [6] Patel R S, Su S, Neeland I J, et al. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic severity and progression of coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(24):3017-3023.
- [7] Miller P E, Martin S S, Joshi P H, et al. Pitavastatin 4 mg Provides Significantly Greater Reduction in Remnant Lipoprotein Cholesterol Compared With Pravastatin 40 mg: Results from the Short-term Phase IV PREVAIL US Trial in Patients With Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(3):603-609.
- [8] 谢妍. 瑞舒伐他汀对冠心病患者血脂的干预作用 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(2):206-209.
- Xie Y. The intervention effects of rosuvastatin for coronary heart disease patients with Hyperlipidemia [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2016, 8(2):206-209.
- [9] Lundstam U, Herlitz J, Karlsson T, et al. Serum lipids, lipoprotein(a) level, and apolipoprotein(a) isoforms as prognostic markers in patients with coronary heart disease [J]. *J Intern Med*, 2002, 251(2):111-118.
- [10] Boekholdt S M, Arsenault B J, Hovingh G K, et al. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis [J]. *Circulation*, 2013, 128(14):1504-1512.
- [11] Mani P, Uno K, St John J, et al. Relation of high-density lipoprotein cholesterol: apolipoprotein a-I ratio to progression of coronary atherosclerosis in statin-treated patients [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(5):681-685.
- [12] Oram J F, Lawn R M, Garvin M R, et al. ABCA1 Is the cAMP-inducible Apolipoprotein Receptor That Mediates Cholesterol Secretion from Macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(44):34508-34511.
- [13] Oram J F, Lawn R M. ABCA1: The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol [J]. *J Lipid Res*, 2001, 42(8):1173-1179.
- [14] Wang N, Silver D L, Thiele C, et al. ATP-binding Cassette Transporter A1 (ABCA1) Functions as a Cholesterol Efflux Regulatory Protein [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26):23742-23747.
- [15] Wang N, Silver D L, Costet P, et al. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABCA1 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(42):33053-33058.
- [16] Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study [J]. *The Lancet*, 2001, 358(9298):2026-2033.
- [17] Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study [J]. *Circulation*, 1997, 95(1):69-75.

(编辑 孙慧兰)