

赵冬等在JACC发表研究：胆固醇超载的HDL颗粒与颈动脉粥样硬化进展独立相关 或解释升高HDL-C研究失败原因

首都医科大学附属北京安贞医院赵冬、齐玥等进行的一项社区为基础的队列研究发现，在无心血管病的人群中，胆固醇超载的高密度脂蛋白（HDL）颗粒与颈动脉粥样硬化进展独立相关。研究者认为，这可能从一定程度上解释了目前以升高高密度脂蛋白HDL-C为干预措施来降低心血管病风险的大型随机对照药物临床试验未获益的原因。此外，研究者建议，应联合HDL的胆固醇含量与颗粒数两个指标来评价HDL的抗动脉粥样硬化功能。（J Am Coll Cardiol. 2015;65:355）

基于基础研究及流行病学观察性研究所获得的高度一致的结果，低血清HDL-C水平被认为是动脉粥样硬化性心血管病的重要危险因素，因此HDL-C一向以“好胆固醇”被介绍给公众。然而，这众所周知的认识却由于两项大型随机对照临床试验研究（ILLUMINATE和dal-OUTCOMES）的失败而受到挑战：这两项研究采用胆固醇酯转移蛋白

（CETP）抑制剂升高血清HDL-C水平，却未在降低动脉粥样硬化性心血管病风险方面显现收益。

因此，很多研究者开始质疑血清HDL-C能否充分代表HDL颗粒的胆固醇逆转运能力（HDL抗动脉粥样硬化功能的基础）。而HDL颗粒数被认为是比HDL-C更为合适的评估HDL功能的参数。但实际上，在采用CETP抑制剂大幅升高血清HDL-C水平的各项随机对照试验中，HDL颗粒数所受影响极小，因而导致胆固醇超载的HDL颗粒增多。既往实验研究显示，胆固醇超载的HDL颗粒可能对胆固醇逆转运能力产生不利影响。然而，其是否参与到人类动脉粥样硬化的发生发展过程尚不明确。

该研究纳入无心血管病的930例45~74岁的受试者，采用核磁共振波谱法测量基线HDL颗粒数，并通过计算HDL-C与HDL颗粒数的比值来估算每个HDL颗粒中胆固醇分子数（HDL-C/P比值）。以固定增量法，将HDL-C/P比

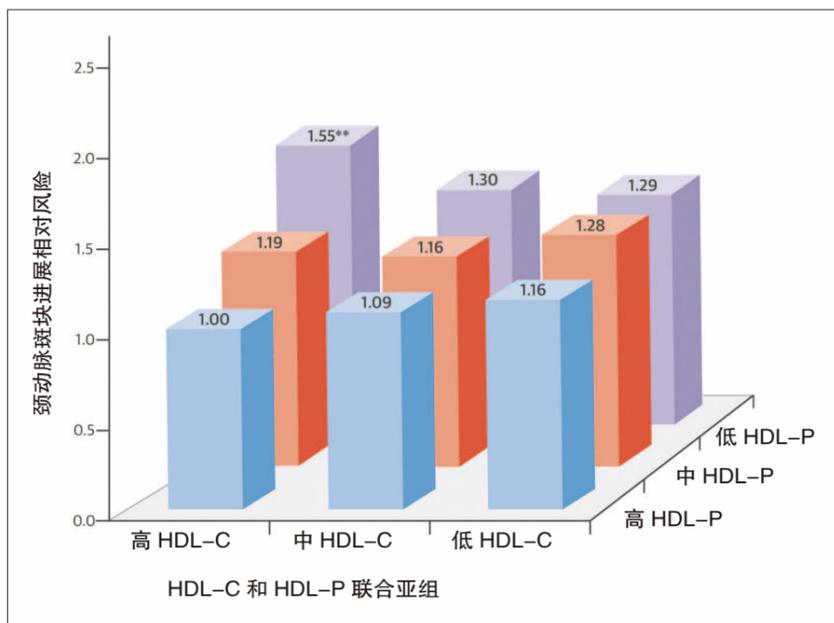


图1 胆固醇超载HDL颗粒与动脉粥样硬化进展风险的关联：由HDL颗粒数和HDL-C定义的不同亚组颈动脉斑块进展的相对风险

注：HDL-C水平分为<1.04 mmol/L（低）、1.04~1.29 mmol/L（中）和≥1.30 mmol/L（高）；HDL颗粒数分为<28.0 μmol/L（低）、28.~31.9 μmol/L（中）和≥32.0 μmol/L（高）。

值分为4个范畴：<41.0（最低）、41.0~46.9、47.0~52.9和≥53.0（最高）。

结果发现，在无心血管病人群中，胆固醇超载的HDL颗粒（表达为高HDL-C/P比值）与颈动

脉粥样硬化进展独立相关（图1）。基线HDL-C/P比值与颈动脉粥样硬化5年进展显著相关；HDL-C/P比值最高个体的颈动脉粥样硬化斑块进展的风险是HDL-C/P比值最低个体

的1.56倍。在基线无斑块的受试者中，再次检查时，HDL-C/P比值最高个体较最低者的总斑块面积大9.4 mm²。

该研究结果表明，即使HDL-C水平高，胆固

醇超载HDL颗粒可以预测动脉粥样硬化病变进展的风险，这可能从一定程度上解释了近期试验中升高HDL-C未减少缺血事件的原因。研究者强烈建议，联合HDL的胆固醇含量与颗粒数，而不是二者之一，来评价HDL的抗动脉粥样硬化功能，或许有助于指引未来通过降低HDL颗粒的胆固醇含量来减少动脉粥样硬化形成的努力方向。

“我们希望该研究结果能够推动研究者探索胆固醇超载的HDL颗粒增加动脉粥样硬化风险的机制。”研究者认为，其中一个可能原因是胆固醇超载的HDL对胆固醇从肝外组织中流出至HDL的潜力产生不利影响。这种可能的解释也得到既往研究结果的支持。在未来研究中，识别其他可能原因或具有一定意义，如肝选择性摄取HDL胆固醇、HDL的抗炎和抗氧化作用等。此外，还需要对明确减少胆固醇超载的HDL颗粒并改善HDL功能的干预措施进行心血管的临床试验研究，以验证该假设。

国人研究速递

侯凡凡等研究或发现保护肾功能的新靶点

除了能影响血压，高盐摄入还能加速慢性肾脏病患者肾功能的下降。南方医科大学南方医院侯凡凡院士等在线发表于《美国肾脏病学会杂志》的一项研究结果显示，在某种程度上，盐摄入对肾脏产生的影响至少是通过脑-肾相互作用所介导的。研究者认为，这些结果或

提示了保护患者肾脏健康的新策略。（J Am Soc Nephrol. 2015年1月29日在线版）

众所周知，盐摄入会促进慢性肾脏病进展，但这个过程所涉及的机制尚不明确。侯凡凡院士等假设肾脏和大脑之间的相互作用可能参与其中。其研究团队在患有肾脏病的大

鼠上研究了大脑-肾脏的联系。

研究者发现，在动物体内，盐摄入会通过激活大脑-肾脏的联系，即肾素-血管紧张素轴，以加速肾脏瘢痕的形成，而这一关系轴则通过交感传入和传出神经把受损的肾脏和大脑连接起来。靶向作用于这些神经

则可减少盐诱导形成的肾脏瘢痕。

“这些发现为预防慢性肾脏病进展提供了新的目标，并填补该治疗领域的空白。”研究者指出，肾脏瘢痕或者纤维化的形成，是大多数慢性肾脏病类型进展最后的共同路径，并导致肾功能衰竭。

非酯化脂肪酸升高与心血管病死亡相关

非酯化脂肪酸（NEFA）是一种重要的心肌能量底物，然而过多的循环NEFA则可能有害。北京大学深圳医院熊子波等研究发现，对于有中度慢性肾脏病（CKD）的老年男性，血清NEFA水平升高与心血管病死亡增加相关，尤其是急性心肌梗

死导致的死亡。（Clin J Am Soc Nephrol. 2015年1月30日在线版）

该前瞻性队列研究数据来自瑞典乌普萨拉成年男性纵向研究第三次检查，后者是对1221例年龄70~71岁的老年男性进行的人群调查。数据收集于1991~1995年。所有参与者都接受了肾功能检查，该研究则调查了其中患有

明确慢性肾脏病（定义为估算肾小球滤过率<60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²或尿蛋白排泄率≥20 μg/min）的623例患者。随访持续时间为检查日期至死亡或2007年12月31日。中位随访14年后，NEFA与死亡率之间的关系得到明确。

患者中位血清NEFA为14.1 mg/dl。随访期间，

共453例参与者死亡，其中209例死于心血管病，包括88例缺血性心脏病死亡（41例归因为急性心肌梗死）。校正多重混杂因素后，血清NEFA是全因死亡（HR=1.22）、心血管死亡（HR=1.51；其中缺血性心脏病、急性心肌梗死相关死亡的HR分别为1.51和2.08）的独立危险因素。

血流储备分数指导PCI优于血管造影获新证

当前指南推荐用冠脉血流储备分数（FFR）指导经皮冠脉介入治疗（PCI）。然而，由于FFR是有创检查、需药物扩张血管等顾虑，限制了其临床应用。首都医科大学附属北京安贞医院吕树铮等进行的一项Meta分析对用FFR指南冠脉疾病（CAD）患者PCI提供了有力证据，并指出只有在有血液动力学意义时才需行PCI。（Heart. 2014年1月30日在线版）

该Meta分析共纳入7项研究，涉及49 517例行PCI的CAD患者。分析显示，FFR指导PCI与血管造影指导PCI相比，可明显减少主要不良心脏事件/主要不良心脑血管事件、死亡、心肌梗死、血运重建，以及死亡或心肌梗死，OR分别为1.71、1.64、2.05、1.25、1.84；血管造影指导PCI的绝对风险增加（图2）。因此PCI策略应由FFR决定，而非血管造影。

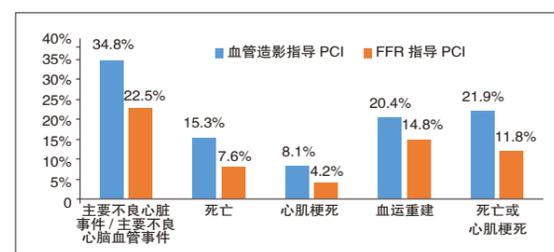


图2 血管造影指导PCI与FFR指导PCI的不良事件发生绝对风险