

· 临床研究 ·

高密度脂蛋白胆固醇及其相关因子载脂蛋白 A-Ⅰ 和血清淀粉样蛋白 A 与非糖尿病性冠心病的关系

陈国良, 刘立伟, 谢 爽, 刘 红, 刘玉清, 李一石

(阜外心血管病医院临床药理中心 卫生部心血管药物临床研究重点实验室, 北京 100037)

【摘 要】 目的 观察高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)相关因子载脂蛋白 A-Ⅰ (apoA-Ⅰ)和血清淀粉样蛋白 A(SAA)对非糖尿病性冠心病的影响。方法 应用酶联免疫吸附法分别检测冠心病组(94 例)及对照组(86 例)患者血浆中 apoA-Ⅰ 和 SAA, 观察 HDL-C、apoA-Ⅰ 及 SAA 和冠心病发病之间的关系, 并与人口学因素、血脂和炎症相关因素对冠心病的影响进行比较。结果 冠心病组患者的高血压病史、吸烟史、早发冠心病家族史的发病率明显高于对照组($P<0.05$), 同样, 甘油三酯、脂蛋白(a)、高敏 C 反应蛋白、SAA 含量高于对照组($P<0.05$), 而 HDL-C 和 apoA-Ⅰ 明显降低($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示 HDL-C、apoA-Ⅰ 和 SAA 对冠心病发病的 OR 分别为 0.125 (0.039~0.397), 0.012 (0.001~0.99)和 1.166 (1.054~1.291)。apoA-Ⅰ 对冠心病发病的预测作用不受其他冠心病危险因素的影响, 而 HDL-C 和 SAA 与冠心病的关系受到血脂相关因素和炎症因子的影响。结论 apoA-Ⅰ 含量降低是非糖尿病性冠心病的独立危险因素。观察 HDL 内 apoA-Ⅰ 含量的变化是更为准确、有效的评价 HDL-C 对冠心病影响的方法。

【关键词】 冠状动脉疾病; 胆固醇, 高密度脂蛋白; 载脂蛋白 A-Ⅰ; 血清淀粉样蛋白 A

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011)01-0044-05

High density lipoprotein cholesterol and its associated factors apoA-Ⅰ and serum amyloid A in non-diabetic patients with coronary heart disease

CHEN Guoliang, LIU Liwei, XIE Shuang, LIU Hong, LIU Yuqing, LI Yishi

(Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drug, Ministry of Health, Center of Clinical Pharmacology, Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and its related factors, apolipoprotein A-Ⅰ (apoA-Ⅰ) and serum amyloid A (SAA), on the non-diabetic patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** One hundred and eighty consecutive patients were enrolled in this study, with 94 in CHD group and 86 in control group. The data on demography, lipid, and inflammation related factors were obtained from hospital records. Serum concentrations of apoA-Ⅰ and SAA were measured by ELISA. The association of HDL-C, apoA-Ⅰ and SAA with CHD was analyzed. **Results** There were more patients with hypertension, smoking, and early onset CHD history in CHD group than in control group. Compared with control group, the concentrations of triglyceride, lipoprotein, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and SAA were significantly higher in CHD group ($P<0.05$), while concentrations of HDL-C ($P=0.000$) and apoA-Ⅰ ($P=0.000$) were significantly lower in control group ($P<0.05$). Logistic analysis showed that the unadjusted odd ratio (OR) for HDL-C, apoA-Ⅰ and SAA in the presence of CHD was 0.125 (95%CI 0.039–0.397), 0.012 (95%CI 0.001–0.99) and 1.166 (95% CI 1.054–1.291), respectively. The associations between apoA-Ⅰ and the presence of CHD remained strong, regardless of confounding variables. The association of HDL-C and SAA with the presence of CHD were lost after adjusting for lipid status and inflammation related parameters. **Conclusion** Decreased concentration of apoA-Ⅰ is an independent risk factor for non-diabetic CHD. Change in apoA-Ⅰ concentration can reflect the effects of HDL-C on CHD more accurately and effectively.

【Key words】 coronary heart disease; cholesterol, high density lipoprotein; apolipoprotein A-Ⅰ; serum amyloid A

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是环境与遗传等多种因素共同参与的疾病, 在冠心病所有

的危险因素中高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低是最重要的危险

因素^[1], 无论低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平如何, HDL-C均与冠心病和中风的发病率呈反比^[2, 3]。但是, 血浆HDL-C的测定是一种比较笼统的评价HDL心血管保护作用的指标, 因为HDL颗粒中蛋白质的种类和含量有很大的差异, 导致HDL的作用如胆固醇逆转运, 抗氧化, 抗炎作用均有较大差异^[4]。因此确定HDL中蛋白质种类和含量对准确评价HDL的心血管保护作用具有很重要的作用。载脂蛋白A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I)是HDL最主要的蛋白质, 也是HDL抗动脉粥样硬化作用的主要执行者, 流行病学研究证实apoA-I含量与心血管风险发病率呈反比^[5]。

血清淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA) 是一种相对分子质量为12 ku急性反应期蛋白, 与高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)相似, 在感染、创伤和应激状态时由肝脏内大量合成并释放入血^[6]。HDL是SAA的主要载体, 血浆中不存在游离形式的SAA, 当血浆中没有HDL时, SAA结合在其他载脂蛋白中^[7]。在急性反应期, SAA能够取代apoA-I成为HDL内最主要的载脂蛋白, 降低apoA-I介导的胆固醇逆转运作用^[8]。由于SAA含量变化范围较大而且对炎症的反应迅速, 被认为是炎症的良好标志物^[9, 10]。阜外心血管病医院临床药理中心既往的研究已证实SAA含量的升高是冠心病发病的独立因素^[11], 本研究旨在探讨HDL-C, SAA及apoA-I水平与中国非糖尿病患者冠心病发病的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

180例患者均曾在2008年11月至2009年6月就诊于北京阜外心血管病医院, 所有研究对象均签署知情同意书。94例心绞痛患者冠状动脉造影显示至少一支冠状动脉血管狭窄大于50%, 其中不稳定型心绞痛62例, 劳力型心绞痛32例。86例年龄、性别匹配的非冠心病患者为对照组, 其中36例患者冠状动脉造影显示血管无明显狭窄或狭窄程度小于50%, 50例经心电图、24 h动态心电图、活动平板实验或核素心肌显像、心脏彩超、血生化等检查排除了冠心病者。

排除标准: 急性心肌梗死、经皮冠状动脉介入术后、服用降脂药超过7 d、糖尿病、充血性心力衰竭、瓣膜性心脏病、束支传导阻滞、心肌病、肝肾功能不全、结缔组织性疾病者, 合并感染、肿瘤等疾病者。

1.2 冠心病危险因素确定

所有人口学资料均来源于住院患者的原始资料。高血压诊断标准: 规定在测量前至少静坐5 min, 测坐位右上臂血压, 重复测2次, 取平均值; 收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 >90 mmHg或正在服用降压药物者诊断为高血压病。糖尿病诊断标准: 糖尿病症状+任意时间血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L; 或空腹血糖水平 >7.0 mmol/L; 或口服葡萄糖耐量试验中, 2 h 餐后血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L; 或长期服用降糖药物的患者。早发冠心病阳性家族史: 一级亲属男性 <55 岁, 女性 <65 岁患冠心病。吸烟史: 每天吸烟 >5 支, 连续吸烟1年以上为有吸烟史, 戒烟10年以上视为不吸烟。

1.3 观察指标检测

全血标本于介入治疗前、空腹12 h以上收集, 离心(3000 转/min, 10 min, 4℃)分离血清。血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、LDL-C, HDL-C采用美国BECKMAN DxC800全自动生化分析仪进行。采用BECKMAN IMMAGE测定hs-CRP; apoA-I和SAA采用酶联免疫吸附试验(ELISA, Assaypro, USA)测定。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 计数资料用率(%)表示。各组间的均数比较采用 t 检验, 率的比较用 χ^2 检验。二分类Logistic回归分析用于探讨不同变量与冠心病发病与否之间的关系。为更好地反映人口学特征(高血压、吸烟史、早发冠心病家族史、体质指数)、血脂相关因素如[TC, LDL-C, HDL-C, TG, apoA-I和脂蛋白aLP(a)]和炎症相关因子(hsCRP, SAA和尿酸)对冠心病的影响, 对相应变量赋值如下: 体质指数(0: ≤ 26 , 1: >26), 吸烟状况 (0:不吸烟, 1:吸烟), 高血压(0:无, 1:有), 家族史(0:无, 1:有), TC升高(0: ≤ 4.78 mmol/L, 1: >4.78 mmol/L), TG升高(0: ≤ 1.76 mmol/L, 1: >1.76 mmol/L), LDL升高(0: ≤ 3.40 mmol/L, 1: >3.40 mmol/L), HDL-C降低(0: ≤ 0.91 mmol/L, 1: >0.91 mmol/L), apoA-I降低(0: ≤ 0.65 mg/L, 1: >0.65 mg/L), LP(a)升高(0: ≤ 300 mg/L, 1: >300 mg/L), hsCRP升高(0: ≤ 3.0 mg/L, 1: >3.0 mg/L), SAA升高 (0: ≤ 10.0 mg/L, 1: >10.0 mg/L), 尿酸升高(0: ≤ 416 μ mol/L, 1: >416 μ mol/L)。计算相应变量的OR值及95%可信区间, $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病和健康对照组人口学特点的比较

与对照组相比, 冠心病组的高血压发病率($P=0.001$)、吸烟史($P=0.017$)和早发冠心病家族史($P=0.000$)明显高于对照组, 两组体质指数无明显差异(表 1; $P=0.450$)。

2.2 冠心病和对照组生化特点的比较

与对照组相比, SAA($P=0.001$)、Lp(a)($P=0.028$)和 hsCRP ($P=0.005$)明显升高, 而 HDL-C ($P=0.000$)和 apoA- I ($P=0.000$)明显降低, 冠心病患者的 TG, TC, LDL-C 和尿酸水平无明显差异(表 2; $P>0.05$)。

2.3 HDL-C, apoA- I 和 SAA 与冠心病发病率的 Logistic 回归分析

作者采用 Logistic 回归来观察 HDL-C, apoA- I

和 SAA 对冠心病发病的预测作用(表 3)。将 HDL-C, apoA- I 和 SAA 分别加入方程观察对冠心病发病的影响, HDL-C 的 OR 为 0.125(95%CI 0.039~0.397; $P=0.016$), apoA- I 的 OR 为 0.012 (95%CI 0.001~0.99; $P=0.000$), SAA 的 OR 值为 1.166 (95%CI 1.054~1.291; $P=0.003$)。为了观察其他冠心病危险因素对 HDL-C, apoA- I 和 SAA 与冠心病发病之间的影响, 作者将人口学因素(体质指数、高血压病史、早发冠心病家族史、吸烟史), 血脂相关因素[TC, TG, LDL-C, HDL-C, Lp(a)和 apoA- I]和炎症相关因素(hsCRP, SAA 和尿酸)分别加入方程, 在不考虑其他可能的混杂因素时, HDL-C 和 SAA 与冠心病发生率仍有很强的关联性, 但在调整了血脂相关因素之后, HDL-C, SAA 两者与冠心病发生率的关联性消失了。而 apoA- I 的水平与冠心病的发病存在较强的回归关系, 并不受其他心血管危险因素的影响。

表 1 冠心病组和对照组的人口学特征比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	高血压 (%)	吸烟史 (%)	家族史(%)	体质指数(kg/m ²)
对照组	86	50±12	51/35	30/86(34.9)	31/86(36.0)	8/86(9.3)	26.0±2.8
冠心病组	94	53±12	69/25	49/94(52.1)	51/94(54.3)	29/90(32.2)	25.6±3.8
<i>P</i> 值		0.105	0.057	0.024	0.017	0.000	0.450

表 2 冠心病组和对照组的生化特征、ApoA- I 和 SAA 比较

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ApoA- I (mg/L)	LP(a) (mg/L)	UA (μmol/L)	SAA (mg/L)	hsCRP (mg/L)
对照组	86	1.9±0.8	4.9±1.0	2.8±0.9	1.19±0.29	0.83±0.18	114±117	309±68	7.9±2.5	1.4±1.5
冠心病组	94	2.1±1.4	5.0±1.0	2.8±0.8	1.04±0.26	0.72±0.14	160±157	310±76	10.1±5.2	2.3±2.6
<i>P</i> 值		0.110	0.626	0.822	0.000	0.000	0.028	0.947	0.001	0.005

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ApoA- I: 载脂蛋白 A- I; LP(a): 脂蛋白 a; UA: 尿酸; SAA: 血清淀粉样蛋白; hsCRP: 高敏 C 反应蛋白

表 3 HDL-C, apoA- I 和 SAA 与冠心病发病率的 Logistic 回归分析

	HDL-C		ApoA- I		SAA	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
unadjusted	0.125(0.039~0.397)	0.016	0.012(0.001~0.99)	0.000	1.166(1.054~1.291)	0.003
adjusted						
Model 1	0.203(0.048~0.854)	0.030	0.012(0.001~0.119)	0.000	1.200(1.068~1.348)	0.002
Model 2	0.439(0.235~1.874)	0.664	0.013(0.001~0.134)	0.000	1.009(0.997~1.237)	0.116
Model 3	0.066(0.141~1.065)	0.387	0.026(0.003~0.258)	0.002	1.145(1.035~1.267)	0.008

注: Model 1: 人口学特征对方程的影响, 包括高血压、吸烟史、早发冠心病家族史、体质指数; Model 2: 血脂相关因素对方程的影响, 包括TG、TC、LDL-C、HDL-C、LP(a)、apoA- I; Model 3: 炎症相关因素对方程的影响, 包括hsCRP、SAA、尿酸

3 讨 论

流行病学证实HDL-C含量与冠心病的发病率成反比, HDL-C降低(<1.0 mmol/L)是冠心病发病的独立危险因素^[1-3]。明斯特心血管前瞻性研究(PROCAM)证实HDL-C 含量>0.9 mmol/L的患者心血管事件发

病率较<0.9 mmol/L的患者降低约70%^[2], 同样, 随访10年的社区动脉粥样硬化危险性研究(ARIC)也证实HDL-C含量与心血管疾病成负相关^[12]。HDL-C每降低0.03 mmol/L心血管事件的发生危险就会升高约2%~3%^[13]。但是, HDL-C降低在冠心病发病中的作用还存在争议, Framingham研究证实约44%的男性

和43%的女性冠心病患者HDL-C水平在正常范围内^[14]; Ansell等^[15]证实所有未经治疗冠心病及冠心病等危症的患者的HDL具有促炎作用,其HDL脂质过氧化物含量明显升高,能够诱导单核细胞趋化游走,促进动脉粥样硬化发展。本研究中,冠心病患者HDL-C明显低于非冠心病患者, Logistic回归分析证实HDL-C含量的变化并不是冠心病发生的独立危险因素, HDL-C与冠心病发病率的关系受到血脂及炎症相关因素,特别是apoA- I 的影响。但本研究是一个样本量较小的横断面研究,样本量偏小可能影响了HDL-C对冠心病发病率的关系。

HDL是一种脂质和蛋白含量大致均等的异质性脂蛋白,其所含的脂质、载脂蛋白、酶以及脂质转运蛋白的数量与质量不同,因此HDL颗粒在形状、密度、大小及作用等方面均有不同,其抗动脉粥样硬化作用也有差异^[4, 16, 17]。ApoA- I 是HDL最主要的成分,约占蛋白质含量的60%,参与维持HDL结构的完整性及HDL的代谢和功能,同时apoA- I 也是HDL抗动脉粥样硬化的主要成分,通过促进胆固醇逆转运、抑制LDL氧化、抗炎等多个环节参与抗动脉粥样硬化作用。van der Steeg等^[18]证实HDL-C含量高于1.8 mmol/L或体积明显增大的患者冠心病发病风险是正常人的2倍,而apoA- I 的心血管保护作用却不因HDL-C的改变而变化,说明是HDL-C内apoA- I 的含量、而不是HDL含量决定了其心血管保护作用。本研究中,冠心病患者apoA- I 含量明显低于对照组, Logistic回归结果显示apoA- I 是冠心病发病的独立危险因素,其相关性不受其他危险因素的影响,与HDL-C相比, apoA- I 含量的降低对非糖尿病性冠心病患者的预测作用更强。Garfagnini等^[19]证实apoA- I 降低程度与冠状动脉狭窄程度成正相关, apoA-I比HDL-C能更为准确地反映冠脉狭窄程度。但ARIC研究^[12]结果显示apoA- I 和apoB并不是冠心病的独立预测因子,其作用受到LDL-C, HDL-C和TG等传统的血脂因素的影响,分析其原因可能是载脂蛋白的个体间差异和不同的检测方法导致的。

炎症在动脉粥样斑块发生发展、斑块破裂中起着非常重要的作用。炎症标志物hsCRP能够反映斑块的稳定程度和破裂的可能性^[11],而且能够直接参与动脉粥样硬化进展及斑块破裂的过程^[20]。同样, SAA含量升高也被证实是急性冠脉事件的预测因子^[10]。在急性和慢性炎症中, HDL成分发生明显改变, HDL内SAA和TG含量明显升高, apoA- I 、胆固醇酯、磷脂胆固醇酯酰基转移酶和对氧磷脂酶1降低, HDL-C逆

转运作用降低^[21]。另外,细胞水平研究证实, SAA能取代apoA- I ,并抑制HDL与周围组织的胆固醇结合,还能直接与B类 I 型清道夫受体结合抑制HDL与B类 I 型清道夫受体的相互作用,最终导致HDL不能有效地将周围组织的胆固醇转运至肝脏代谢,甚至能促进胆固醇转运至周围组织促进动脉粥样硬化发展^[22]。但临床资料关于SAA和冠心病之间的关系还存在争议。本研究中,冠心病患者SAA和hsCRP 明显高于对照组, Logistic回归分析显示SAA并不是冠心病发病的独立危险因素,受到其他血脂危险因素和hsCRP的影响。这与Delanghe等^[23]的研究结果相似,后者证实SAA仅是预测上班族患冠心病的较弱的指标,其相关性受到体质指数和吸烟状态的影响。

本研究还存在以下不足之处: (1)研究样本量较小,有可能影响到结果的判断; (2)对照组中有50例并不是通过冠脉造影排除冠心病,虽然经过各种检查手段排除了冠心病,但还有假阴性的可能; (3)本研究旨在观察HDL及其组成成分的改变对冠心病的影响,并不能阐述各种因素对冠心病发病的具体机制。

本研究中, apoA- I 是非糖尿病性冠心病的独立危险因素,而HDL-C和SAA含量与冠心病之间的关系却受到其他危险因子的影响,因此,评价HDL-C对冠心病的影响不应简单地根据HDL-C含量来评价,应进一步分析HDL所含载脂蛋白的含量变化。

【参考文献】

- [1] Miller GJ, Miller NE. Plasma high-density lipoprotein concentration and the development of ischemic heart disease[J]. *Lancet*, 1975, 1(7897): 16-19.
- [2] Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport[J]. *Atherosclerosis*, 1996, 124(Suppl): S11-S20.
- [3] Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study[J]. *JAMA*, 1986, 256s(20): 2835-2838.
- [4] Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, et al. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2001, 11(3-4): 155-161.
- [5] Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(12A): 19L-22L.
- [6] Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA):

- an acute phase protein and apolipoprotein[J]. *Atherosclerosis*, 1993, 102(2): 131-146.
- [7] Cabana VG, Feng N, Reardon CA, *et al.* Influence of apoA-I and apoE on the formation of serum amyloid A-containing lipoproteins *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(2): 317-325.
- [8] Artl A, Marsche G, Lestavel S, *et al.* Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(3): 763-772.
- [9] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(6): 448-454.
- [10] Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, *et al.* Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)[J]. *Circulation*, 2004, 109(6): 726-732.
- [11] Chen GL, Liu LW, Xie S, *et al.* High density lipoprotein associated factors apoA-I and serum amyloid A in Chinese non-diabetic patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J*, 2010, 123(6): 658-663.
- [12] Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, *et al.* Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Circulation*, 2001, 104(10): 1108-1113.
- [13] Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies[J]. *Circulation*, 1989; 79(1): 8-15.
- [14] Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, *et al.* High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study[J]. *Am J Med*, 1977, 62(5): 707-714.
- [15] Ansell BJ, Navab M, Hama S, *et al.* Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment[J]. *Circulation*, 2003, 108(22): 2751-2756.
- [16] Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, *et al.* High-density lipoprotein function recent advances[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10): 1792-1798.
- [17] Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. High density lipoprotein: is it always atheroprotective[J]? *Curr Atheroscler Rep*, 2006, 8(5): 405-411.
- [18] van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(6): 634-642.
- [19] Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, *et al.* Relationship between HDL-cholesterol and apolipoprotein A-I and the severity of coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 1995, 16(4): 465-470.
- [20] Rifai N, Joubran R, Yu H, *et al.* Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(11): 1967-1973.
- [21] Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis[J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 342-374.
- [22] Cai L, de Beer MC, de Beer FC, *et al.* Serum amyloid A is a ligand for scavenger receptor class B type I and inhibits high density lipoprotein binding and selective lipid uptake[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(4): 2954-2961.
- [23] Delanghe JR, Langlois MR, De Bacquer D, *et al.* Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 160(2): 471-476.