

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清补体C3、C4水平与HDL-C的相关性分析

林瑞挺^{1,2}, 张博^{1,3}, 黄灿霞¹, 孙润陆¹, 卢卫锋¹, 包金兰¹, 张玉玲¹

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院心内科//广东省心电生理与心律失常重点实验室, 广东 广州 510120; 2. 茂名市人民医院心内一科, 广东 茂名 525000; 3. 梅州市田家炳医院, 广东 梅州 514000)

摘要:【目的】研究冠心病人群血清补体C3、C4及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平并分析补体C3、C4与HDL-C在冠心病人群中的相关性。【方法】收集2015年12月至2016年07月于中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科住院经冠状动脉造影明确诊断为冠心病的患者共251例,另外收集同期我院博济医疗中心健康体检者214例。冠心病患者分为急性冠脉综合征组180例及稳定性冠心病组71例。各指标采用中山大学孙逸仙纪念医院检验科检验的结果。【结果】(1)急性冠脉综合征组、稳定性冠心病组及健康体检者组的补体C3、C4及HDL-C水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(2)在急性冠脉综合征及稳定性冠心病组中补体C3、C4与HDL-C无明显相关($P > 0.05$),在健康体检者组中,补体C3与HDL-C成负相关,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。【结论】冠心病患者补体C3、C4水平升高,HDL水平下降,而炎症活动可能影响补体与HDL-C的相关性。

关键词:冠心病;补体C3;补体C4;HDL-C

中图分类号:R54

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)01-0072-06

Correlation Analysis between Serum Complement C3, C4 Levels and HDL-C in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease

LIN Rui-ting^{1,2}, ZHANG Bo^{1,3}, HUANG Can-xia¹, SUN Run-lu¹, LU Wei-feng¹, BAO Jin-lan¹, ZHANG Yu-ling¹

(1. Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangdong Province Key Laboratory of Arrhythmia and Electrophysiology, Guangzhou 510120, China; 2. Department of Cardiovascular, Maoming People's Hospital, Maoming 525000, China; 3. Department of Cardiovascular, Tin Ka Ping Hospital of Meizhou, Meizhou 514000, China)

Corresponding to: ZHANG Yu-ling, E-mail: zhangyuling@126.com

Abstract: 【Objective】 The aim of this study was to investigate the level of serum C3, C4 and HDL-C in patients with coronary heart disease and the correlation between C3, C4 and HDL-C in patients with coronary heart disease. 【Methods】 We collected 251 cases of patient diagnosed with coronary artery disease by coronary angiography in Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University from 2015-12 to 2016-07 and collected over our Boji Medical Center healthy people in 214 cases. These patients were divided into acute coronary syndrome group with 180 cases and stable coronary heart disease group with 71 cases. Each test results was adopted from clinical laboratory of Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University. 【Results】 Compared with the healthy control, the difference of serum C3, C4 and HDL-C from acute coronary syndrome group and stable coronary heart disease group, was statistically significant ($P < 0.05$). However, in patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease groups, there was no significant correlation ($P > 0.05$) between C3, C4 and HDL-C. In healthy group, complement C3 negatively correlated with HDL-C, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 【Conclusions】 In patients with coronary heart disease, the level of C3 and C4 increased, while the level of HDL-C decreased, and inflammation may affect the relevance judgments between complement and HDL-C.

Key words: coronary heart disease; complement C3; complement C4; high density lipoprotein-cholesterol

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(1): 72-77]

收稿日期:2016-09-28

基金项目:国家自然科学基金(81070182);广东省自然科学基金(2014A030313712)

作者简介:林瑞挺,在读研究生,研究方向:心血管病学专业,E-mail:247777907@qq.com;张玉玲,通信作者,教授,博士生导师,心血管病学,E-mail:zhangyuling@126.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease),简称冠心病(coronary heart disease, CHD),目前临床上欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)均将冠心病分为急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和稳定性冠心病(stable coronary heart disease, SCHD)^[1-2]。大量研究结果证明 HDL-C 是心血管疾病风险的独立预测因素^[3],与 CHD 风险呈反比关系^[4]。HDL-C 由于可输出胆固醇促进胆固醇的代谢^[5],所以现在作为动脉硬化预防因子而受到重视。近年全球多项大型研究(包括 CETP 抑制剂临床试验研究)结果均显示药物升高 HDL-C 水平最终并未降低 CHD 风险^[6],说明总 HDL-C 水平并不能全面反映其抗动脉粥样硬化的作用。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)同时也是一种慢性炎症性疾病,炎症因子与 AS 的发生发展密切相关^[7]。近年来发现,补体系统已与越来越多的免疫性、炎症性条件相关,补体动态变化在临床炎症性疾病上越来越受到重视。补体 C3 是补体系统中含量最高的成分,处于两条激活途径的汇合点,而 C4 是经典激活途径中第二个被活化的补体成分,C3 及 C4 的裂解片段可能直接作用于肥大细胞和嗜性粒细胞,使之释放组胺,引起血管扩张,通透性增加,引起局部渗出性炎症^[8]。补体 C3、C4 的临床意义相似,增高常见于某些急性炎症或者传染病早期,如风湿热急性期、心肌炎等^[9]。研究表明,补体 C3 在冠心病患者中水平增高,且独立于肥胖^[10-11]及炎症标志物^[12]。在人体,HDL-C 被识别具有作为补体组分载体的作用,这些补体组分包括 C1q、C1s、C2、C3、C4、C5、C9、FB、FH、C1-INH^[13-14],在心血管代谢疾病中,补体可能会影响 HDL-C 的抗炎特性。但是,国内外尚未见在冠心病亚组分类的人群中 C3、C4 与 HDL-C 的相关性报道。因此,本研究以健康体检人群作对照组,研究冠心病患者血清补体 C3、C4 及 HDL-C 水平并分析补体 C3、C4 与 HDL-C 在冠心病中的相关性。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

收集 2015 年 12 月至 2016 年 07 月于中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科住院经冠状动脉造

影明确诊断为冠心病的患者,急性冠脉综合征组(ACS group)180 例及稳定性冠心病组(SCHD group)71 例,另外收集同期我院博济医疗中心健康体检者(healthy group)214 例。

所有患者需排除:①风心病、心肌病、肺心病、心脏瓣膜病等其他器质性心脏病;②合并感染;③急、慢性肝肾功能不全;④甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下、肿瘤、自身免疫性疾病、结缔组织病、近 2 个月行大手术或发生外伤、烧伤或重大应激事件;⑤既往调脂药物应用史、抗氧化及非类固醇消炎镇痛药应用史;⑥其他潜在的炎症相关因素疾病;⑦妊娠。

1.2 资料的收集

登记所有符合入选标准研究对象的年龄、性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史等一般资料;测量并登记体质量、身高、血压、腰围等一般体格检查指标;研究对象于冠状动脉造影(CAG)和/或介入治疗前,空腹 12 h 以上采集肘静脉血 3 mL,EDTA 或肝素抗凝,采血后 3 h 内分离出血清做样本。各项生化指标采用中山大学孙逸仙纪念医院检验科检验的结果。C3、C4 的检测采用免疫散射比浊法,HDL-C、LDL-C 的检测采用直接清除法(匀相法),TC、TG 的测定采用酶比色法。本研究所有患者及健康体检者血样的收集均征得患者及健康体检者的同意。

1.3 统计分析

将资料整理成 Excel 数据库,统计学方法应用 SPSS19.0 统计分析数据。统计描述时分类变量资料以例数(百分比)表示,组间及两两比较用卡方检验。定量资料先进行正态性检验,符合正态性分布的定量资料以均数(标准差)表示,多组间定量资料用单因素方差分析,两两比较用 Bonferroni 法;不符合正态分布的定量资料以中位数(四分位间距) $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,多组间定量资料用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较用秩和检验。在冠心病患者中以 HDL-C 为因变量,以 C3、C4 为自变量进行多重线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性冠脉综合征组、稳定性冠心病组及健康体检者组临床资料比较

分析表明,三组患者的年龄、吸烟史、饮酒史、

冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史水平比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),而性别比较无统计学意义(表1)。

进一步两两比较表明,急性冠脉综合征组与稳定性冠心病组患者的年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史水平比较无统计学意义(均 $P > 0.05$),急性冠脉综合征组、稳定性冠心病组均与健康体检者组患者的

年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史水平比较差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 急性冠脉综合征组、稳定性冠心病组及健康体检者组补体C3、C4及HDL-C水平分析

三组人群补体C3、C4及HDL-C、LDL-C、TC、TG水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

表1 三组临床资料分析
Table 1 Clinical data of three groups

	ACS group (n = 180)	SCHD group(n = 71)	Healthy group (n = 214)	χ^2/H	P
Male	123/180(68.3)	39/71(54.9)	138/214(64.5)	3.996	0.136
Age/years ¹⁾	66±12	68±10	47±8	31.832	< 0.001
Smoking	73/180(40.6)	23/71(32.4)	7/214(3.3)	83.914	< 0.001
Drinking	13/180(7.2)	7/71(9.9)	6/214(2.8)	6.507	0.039
CHD family history	24/180(13.3)	10/71(14.1)	4/214(1.9)	21.026	< 0.001
Hypertension	102/180(56.7)	45/71(63.4)	18/214(8.4)	127.930	< 0.001
Diabetes	48/180(26.7)	15/71(10.1)	3/214(1.4)	54.547	< 0.001

1) $\bar{x} \pm s$

表2 三组补体C3、C4及HDL-C水平分析

Table 2 Complement C3, complement C4 and HDL-C levels of three groups

	ACS group (n = 180)	SCHD group (n = 71)	Healthy group (n = 214)	χ^2 or H	P
C3/(mg/L)	927(412)	805(448)	964(235)	33.870	< 0.001
C4/(mg/L)	290(218)	224(195)	251(85)	17.800	< 0.001
HDL-C/(mmol/L)	1.22(0.43)	1.26(0.32)	1.50(0.37)	75.939	< 0.001
LDL-C/(mmol/L)	2.69(0.84)	2.95(0.88)	3.33(0.77)	58.426	< 0.001
TC/(mmol/L)	4.27(1.12)	4.75(1.24)	5.34(0.94)	92.077	< 0.001
TG/(mmol/L)	1.52(1.00)	1.87(1.68)	1.73(0.99)	10.151	0.006

进一步两两比较分析表明,急性冠脉综合征组与稳定性冠心病组补体C3、C4及LDL-C、TC水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),HDL-C、TG水平差异无统计学意义($P > 0.05$);稳定性冠心病组与健康体检者组补体C3、C4及HDL-C、LDL-C、TC水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),TG水平差异无统计学意义($P > 0.05$);急性冠脉综合征组与健康体检者组补体C3、C4及HDL-C、LDL-C、TC、TG水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 三组患者补体C3、C4及HDL-C水平相关性分析

在三组患者中以分别以补体C3、C4为因变量,以HDL-C为自变量,校正年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病家族史、高血压病史、糖尿病病史后进行多重线性回归分析表明,急性冠脉综合征组及稳定性冠心病组补体C3、C4与HDL-C无明显相关($P > 0.05$);在健康体检者组,补体C3与HDL-C成负相关,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),补体C4与HDL-C无明显相关($P > 0.05$;表3)。

表3 急性冠脉综合征组补体 C3、C4 及 HDL-C 水平相关性分析
Table 3 Correlation analysis of complement C3, complement C4 and HDL-C levels in 3 groups

Groups & comparison	Unstandardized coefficient		Beta	<i>t</i>	<i>P</i>
	B	Std.Error			
ACS group					
C3 vs HDL-C	-140.827	71.780	-0.156	-1.962	0.051
C4 vs HDL-C	-68.023	37.948	-0.133	-1.930	0.075
SCHD group					
C3 vs HDL-C	-54.817	167.915	-0.039	-0.326	0.745
C4 vs HDL-C	-63.444	72.454	-0.103	-0.876	0.385
Healthy group					
C3 vs HDL-C	-167.730	40.952	-0.267	-4.096	< 0.001
C4 vs HDL-C	-30.225	15.357	-0.133	-1.968	0.050

3 讨论

冠心病是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病,动脉粥样硬化是冠心病的主要病理基础^[15]。脂质代谢紊乱和氧化应激反应在动脉粥样硬化(AS)形成中起着重要作用^[16]。AS始发于血管内皮功能紊乱,可由血脂异常等各种心血管危险因素启动^[17],既往研究结果证明 HDL-C 是心血管疾病风险的独立预测因素,是心血管剩余风险的重要因素之一,与 CHD 风险呈反比关系, HDL-C 每降低 1 mg/dL, CHD 风险可增加 2% ~ 3%^[18]。HDL-C 为血清蛋白之一,主要由蛋白质和脂质构成,其主要功能是参与胆固醇逆转运(RCT),可将胆固醇从血管壁及斑块等外周组织转运到肝脏并以胆盐形式经消化道分泌排泄,大量减少脂质在血管壁等外周组织的沉积,预防或减少 AS 的发生^[19]。此外, HDL-C 还具有抗炎、抗氧化、促胆固醇外排(CEC)、抗凝、修复血管内皮损伤、参与免疫调节等作用,这些作用对动脉粥样硬化所致的心脑血管缺血性疾病的发生、发展具有重要的影响。虽然既往研究(包括 CETP 抑制剂临床试验研究)显示药物升高 HDL-C 水平最终并未降低 CHD 风险^[6],但 HDL-C 作为心血管疾病风险的高效预测因素的观点并未被撼动。本研究中,冠心病组 HDL-C 水平与健康体检者

组相比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),而急性冠脉综合征组与稳定性冠心病组 HDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);符合 HDL-C 作为心血管疾病风险的预测因素之一。

动脉粥样硬化(AS)同时也是一种慢性炎症性疾病,炎症因子与 AS 的发生发展密切相关。补体(complement, C)是由 30 余种广泛存在于血清、组织液和细胞膜表面的蛋白质组成的,是体内一个重要的效应系统和效应放大系统^[20]。近年来发现,补体系统已与越来越多的免疫性、炎症性条件相关,过度激活补体或补体激活不足对可能导致免疫失衡、出现炎性细胞,引起组织损伤,加重临床并发症^[21]。补体 C3 是补体系统中含量最高的成分, C3 处于两条激活途径的汇合点,在补体系统活化过程中起着枢纽作用,并为替代途径激活的关键分子,而 C4 是经典激活途径中第 2 个被活化的补体成分, C3 及 C4 的裂解片段可能直接作用于肥大细胞和嗜性粒细胞,使之释放组胺,引起血管扩张,通透性增加,引起局部渗出性炎症^[8]。目前已有相对较多的数据支持补体 C3 和心血管疾病之间的关系,在血栓形成和炎症条件下,补体系统在脉管系统中被激活,激活可能与慢性炎症有关,补体激活的发生可以在血小板、中性粒细胞、单核细胞以及红细胞和内皮细胞^[22]。而且,补体可能促进了心血管死亡率的增高,在心血管疾病患者中,补体激活与心血管疾病进展以及心血管次要事件的发生有关。三组的补体 C3、C4 及

HDL-C水平分析中,补体C3均数水平健康体检者组最高,ACS组次之,SCHD组最低;补体C4均数水平ACS组最高,健康体检者组次之,SCHD组最低;但从标准差中可看出,补体C3、C4的标准差在ACS组及SCHD组中均明显大于健康体检者组,而ACS组及SCHD组的标准差数值相近。该结果显示,补体C3、C4在ACS组及SCHD组中的分布范围远大于在健康体检者组的分布范围;补体C3在ACS组中,均数大于其在SCHD组,标准差则稍低于SCHD组,其总体分布范围仍是ACS组大于SCHD组;补体C4在ACS组中的均数及标准差均大于SCHD组,分布范围提示ACS组大于SCHD组;以上结果提示,因ACS组及SCHD组均存在炎症活动,补体C3、C4的数值分布范围与炎症活动影响相符合。本研究两两比较分析表明,急性冠脉综合征组、稳定性冠心病组及健康体检者组补体C3、C4水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),提示补体C3、C4在冠心病患者中水平增高。在人类中,HDL-C被识别具有作为补体组分载体的作用,本研究在相关性研究中发现,补体C3与HDL-C在健康体检者组中成负相关,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),可认为因健康体检者中不存在炎症反应,而HDL-C对补体有载体作用,补体C3作为炎症因子之一,在健康体检者中与HDL-C成反比关系,提示无炎症活动时,HDL-C可在血清中表达,并不需要作为载体而消耗。但在两组冠心病患者中均无明显相关性($P > 0.05$),因冠心病与炎症反应有关,而补体C3、C4只是炎症因子之一,近年全球多项大型研究均显示药物升高HDL-C水平最终并未降低CHD风险,说明总HDL-C水平并不能全面反映其抗动脉粥样硬化的作用,目前更多的研究关注已聚焦于HDL的组分上,包括大颗粒HDL2和小颗粒HDL3,HDL-C颗粒中蛋白质的种类和含量均有非常大的差异,导致HDL-C的作用如RCT、抗氧化、抗炎作用等各异的,甚至在病理情况下出现失功能HDL-C^[23];因此,本研究中补体与HDL-C的相关性分析提示,炎症活动可能影响补体与HDL-C的相关性。

随着对心血管疾病研究的深入,血脂已是较为明确的预测指标,炎症指标也越来越受重视,已

不会以单纯的某一个参数指标作为主要的观察目标,多指标综合对CHD的诊断、预测有意义,而确定HDL-C颗粒中蛋白质种类和含量以及明确其功能对准确评价HDL-C的心血管保护作用具有重要意义。由于本研究纳入的病例数比较少,故尚待更大、更全面的研究进一步证实。

参考文献

- [1] Qaseem A, Fihn SD, Williams S, et al. Diagnosis of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American college of physicians/American college of cardiology foundation/American heart association/American association for thoracic surgery/preventive cardiovascular nurses association/society of thoracic surgeons [J]. *Ann Intl Med*, 2012, 157(10): 729-734.
- [2] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation [J]. *Revista Espanola de ardiologia (Engl ed)*, 2015, 68(12): 1125.
- [3] Chirovsky DR, Fedirko V, Cui Y, et al. Prospective studies on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a systematic review [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, 16(4): 404-423.
- [4] Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-alpha, monocyte concentration, and dyslipidemia [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): e1180-1186.
- [5] Fisher EA, Feig JE, Hewing B, et al. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(12): 2813-2820.
- [6] Ossoli A, Pavanello C, Calabresi L. High density lipoprotein, lecithin: cholesterol acyltransferase, and atherosclerosis [J]. *Endocrinol Metabol*, 2016, 31(2): 223-229.
- [7] Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1723-1732.
- [8] Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity [J]. *Front Immunol*, 2015, 26(6): 257.

- [9] Beltrame MH, Catarino SJ, Goeldner I, et al. The lectin pathway of complement and rheumatic heart disease [J]. *Front Pediatr*, 2014, 21(2): 148.
- [10] Szeplaki G, Prohaszka Z, Duba J, et al. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 177(2): 383-389.
- [11] Carter AM, Prasad UK, Grant PJ. Complement C3 and C-reactive protein in male survivors of myocardial infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(2): 538-543.
- [12] Onat A, Hergenc G, Keles I, et al. Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome [J]. *Metabol Clin Exp*, 2005, 54(6): 800-808.
- [13] Rezaee F, Casetta B, Levels JH, et al. Proteomic analysis of high-density lipoprotein [J]. *Proteomics*, 2006, 6(2): 721-730.
- [14] Gordon SM, Deng J, Lu LJ, et al. Proteomic characterization of human plasma high density lipoprotein fractionated by gel filtration chromatography [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(10): 5239-5249.
- [15] Sinha AK, Tiwary A, Misra BK. Coronary atherosclerotic heart disease—a review for the general practitioners [J]. *J Indian Med Assoc*, 1990, 88(2): 57-59.
- [16] Shin MH, Moon YJ, Seo JE, et al. Reactive oxygen species produced by NADPH oxidase, xanthine oxidase, and mitochondrial electron transport system mediate heat shock-induced MMP-1 and MMP-9 expression [J]. *Free Rad Biol Med*, 2008, 44(4): 635-645.
- [17] Di Pietro N, Formoso G, Pandolfi A. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis [J]. *Vasc Pharmacol*, 2016, 84: 1-7.
- [18] Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: A post-hoc analysis from the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(20): 1826-1833.
- [19] Brewer HB, JR. High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 387-391.
- [20] Cho H. Complement regulation: physiology and disease relevance [J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(7): 239-244.
- [21] Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms [J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 3831-3838.
- [22] Karpman D, Stahl AL, Arvidsson I, et al. Complement Interactions with blood cells, endothelial cells and microvesicles in thrombotic and inflammatory conditions [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 865: 19-42.
- [23] Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2 [J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 754-768.

(编辑 刘清海)