

題目：昇高的高密度脂蛋白膽固醇可以預防心血管疾病嗎？

作者：Alexander C. Razavi 等人

出處：The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2024, 109, 321-332

摘要

高密度脂蛋白膽固醇(HDL)可以逆轉膽固醇的運送，這是目前 HDL-C 跟粥狀動脈硬化心血管疾病(ASCVD)負相關的主要理由。然而使用 niacin(菸鹼酸), fibrate 及脂化膽固醇運送蛋白的抑制劑(cholesteryl ester transfer protein inhibitors, CETP) 治療雖然可以增加 HDL-C，但和使用 statin 藥物組相比，並不能減少 ASCVD。一些流行病學研究指出 HDL-C 跟亞臨床粥狀動脈硬化之間是一個非線性的 U 型關係，非常高的 HDL(男性 $\geq 80\text{mg/dl}$ ，女生 $\geq 100\text{mg/dl}$)反而會增加全死因(all cause mortality)及 ASCVD 相關的死亡率。這些觀察結果顯示 HDL 不是一個 ASCVD 普遍的保護因子。

主文：

高密度脂蛋白(HDL-C)是 5 種主要脂蛋白類別中的一種，參與將膽固醇從粥狀硬化動脈中充滿脂質的巨噬細胞轉運至肝臟和類固醇生成器官。這種功能被稱為反向膽固醇轉運，是群眾研究中 HDL-C 與 ASCVD 事件之間負相關的主要解釋之一。一些觀察結果最早是在 70 年代的弗雷明翰心臟研究(Framingham Heart Study)中所描述，結果顯示 HDL-C 與 50 歲以上人群的冠心病之間存在很強的負相關性。然而，以菸鹼酸治療，fibrate 及脂化膽固醇運送蛋白的抑制劑(cholesteryl ester transfer protein inhibitors, CETP)作治療，雖然能升高 HDL-C，但和使用 statin 藥物相比，並不能減少 ASCVD。研究顯示抑制 CETP 和 HDL-C 相關的反向膽固醇轉運減少有相關性，可能因此而增加 ASCVD 風險增加，這表示 HDL-C 的反向膽固醇轉運是預防 ASCVD 的主要決定因素之一。最近的觀察性研究顯示 HDL-C 與亞臨床動脈粥狀硬化之間存在 U 型關係(如圖 1)，非常高的 HDL-C，男性 $\geq 80\text{ mg/dL}$ 及女性 $\geq 100\text{ mg/dL}$ (表 1)，反而與較高的全因死亡率和 ASCVD 死亡率相關。這項證據表明，HDL-C 可能不是動脈粥狀硬化的普遍保護因素，在探討 HDL-C 和 ASCVD 風險時，也應評估動力學和反向膽固醇轉運特性。

	男性(mg/dL)	女性(mg/dL)
低的高密度脂蛋白膽固醇	<40	<50
正常的高密度脂蛋白膽固醇	40-80	50-100
高的高密度脂蛋白膽固醇	≥ 80	≥ 100

表 1 高密度脂蛋白膽固醇的高低分組

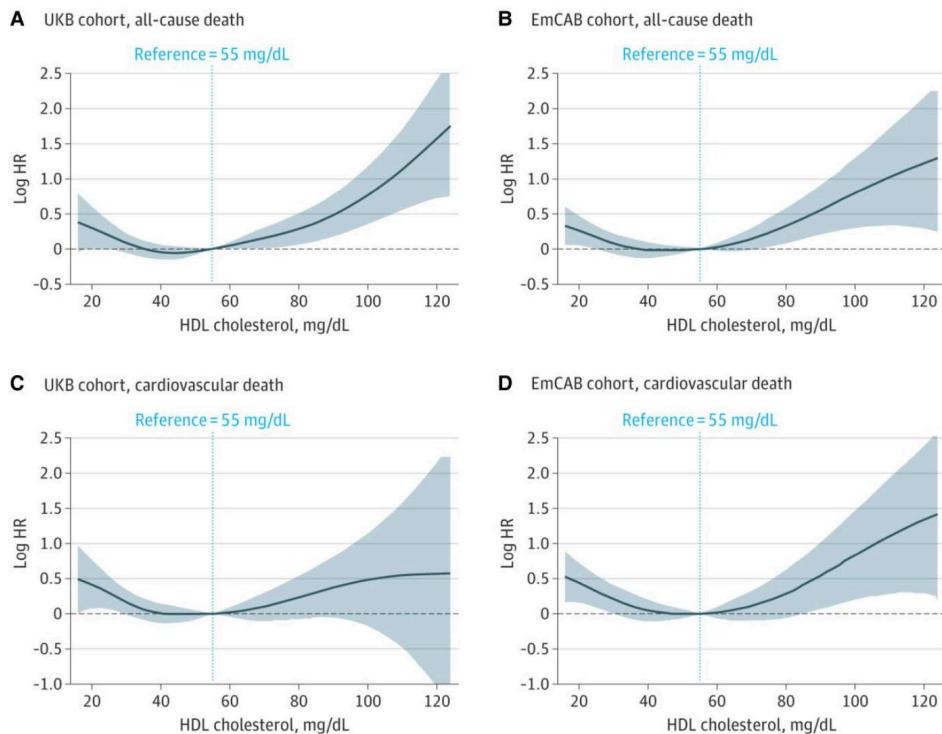


Figure 1. U-shaped association of HDL-cholesterol with all-cause and ASCVD mortality. Reproduced with permission from Liu et al. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. *JAMA Cardiol.* 2022;7(7):672-680 (16).

圖 1

HDL-C 的生物學功能

HDL-C 的組成與特點

血漿中的 HDL 顆粒主要為球形和圓盤狀，有許多亞種，其脂質和蛋白質組成、大小、密度、形狀和電泳遷移率各不相同。(如圖 2)。儘管存在這些差異，整體結構是一致的：主要由磷脂質和未酯化膽固醇組成的表面單層，其中嵌入載脂蛋白 (apolipoproteins)，圍繞著主要由酯化膽固醇和一些三酸甘油酯所組成的疏水性脂質核心。平均而言，HDL-C 攜帶 50 至 100 個酯化或非酯化膽固醇或磷脂醯膽鹼 (phosphatidylcholine) 及 2 至 3 個 ApoA-I 分子，ApoA-I 是 HDL 上最豐富的載脂蛋白。然而，HDL 的脂質組成是非常動態的。

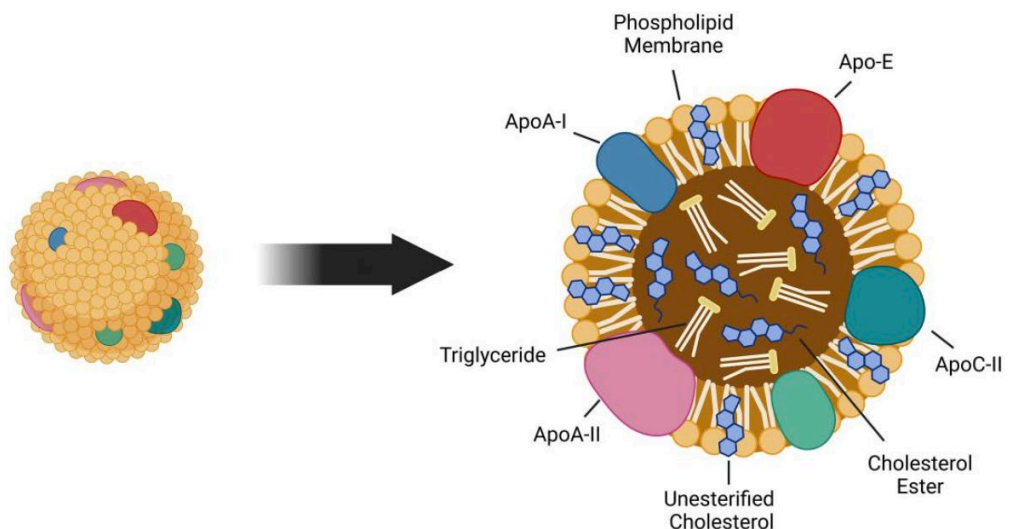


Figure 2. Schematic of high-density lipoprotein.

有多種方法可以區分和分類 HDL 顆粒之間的異質性(表格 2)。儘管如此，大多數已發表的流行病學研究是使用 HDL-C 高低作為預測 ASCVD 風險的主要標誌。未來的研究可能會納入各種 HDL-C 成分(包括 HDL-C、HDL-C 顆粒數[HDL-P]、HDL-C 組成、HDL-C 流出能力和 HDL-C 動力學)，以便更全面地評估 HDL-C 與心血管疾病的相關性。

密度 Density	HDL2 (大約佔 40%, 體積較大, 愈多脂肪含量, 密度愈低) HDL3 (大約佔 60%, 體積較小, 愈多蛋白質含量, 密度愈高)
載脂蛋白 Apolipoprotein	ApoA-I (大約 70%) ApoA-II (大約 15-20%) ApoA-IV ($\leq 10\%$) Apo C ($\leq 10\%$) Apo E ($\leq 10\%$) Apo M ($\leq 10\%$)
電荷及型態 (Charge and shape)	α -HDL (圓型): pre α_1 , pre α_2 , pre α_3 , α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , pre- β HDL (圓盤型): pre β_1 , pre β_2
顆粒數 Partical number	高(>32 umol/L), 中 (28.0-31.9 umol/L), 低 (< 28 umol/L)
顆粒大小 Partical size	小的 HDL (7.3-8.2 um), 中的 HDL (8.2-8.8 nm), 大的 HDL 8.8-10.3 nm)

表 2 不同高密度脂蛋白膽固醇的特性

生物學功能

由於 HDL 在結構、生化和成分組成方面有很大的異質性，因此顯然不能透過簡單測量 HDL-C 濃度來推斷 HDL 功能。多項研究表明，HDL-C 功能甚至可能比 HDL-C 濃度更重要。雖然 HDL 的主要作用是清除膽固醇和逆轉膽固醇轉運，HDL 還有其他幾種生物學特性，被認為對於維持內皮功能、防止氧化、發炎、血栓形成以及免疫調節途徑中的細胞保護很重要(表 3)。

生物功能	描述
巨噬細胞膽固醇外流	從泡沫細胞中接收游離膽固醇 從週邊組織將多的膽固醇轉移至肝臟代謝掉
維持內皮細胞功能	增加內皮細胞增加一氧化氮合成 保護內皮細胞不要自我凋亡 促進內皮細胞生長
減少低密度脂蛋白膽固醇氧化	減少低密度脂蛋白膽固醇被游離基氧化破壞 移除低密度脂蛋白膽固醇中已氧化的脂質
抗氧化功能	減少發炎細胞激素的基因表現 抑制內皮細胞的一型血管細胞黏附分子-1(VCAM-1)及 α 腫瘤壞死因子(TNF- α)的表現

	減少發炎細胞進到動脈壁 促進 M2 巨噬的表現
抗血栓性質	減少凝血酶 thrombin 產生 減少血小皮聚集 活化泡沫細胞的前列環素 活化抗血栓蛋白(蛋白 C 和蛋白 S)
免疫調節	連結細菌產物且中和其毒性 藉由調節脂筏中膽固醇含量來調節巨噬細胞，抗原表現細胞及淋巴細胞的活性

HDL-C 的人口統計和生活方式因素

HDL-C 和種族與性別

HDL-C 濃度在民族和種族之間存在顯著差異。與白人相比，黑人的 HDL-C 較高。然而，最近在一篇研究中發現，成年人 HDL-C 大於 60mg/dl 與正常 HDL-C 的人(男性 40-59 mg/dL，女性 50-59 mg/dL)相比，不論是對黑人或白人，都沒有保護作用，而低 HDL-C(<男性 40 mg/dL，女性 <50 mg/dL)，白人成人 ASCVD 事件風險上升 30% 相關，但黑人成人則不然。

就性別而言，女性的 HDL-C 濃度往往高於男性。儘管停經後 HDL-C 濃度會下降，在七十歲的時候，女性的 HDL-C 仍然明顯高於男性。但當調整腰圍/大腿比例後，男性和女性之間的 HDL-C 水平差異變得不那麼明顯。

生活方式和行為因素及 HDL-C

一些生活方式的參數，包括低碳水化合物/高不飽和脂肪飲食、減肥、運動、戒菸和適量飲酒，都會增加 HDL-C 濃度。

HDL-C 作為保護性 ASCVD 風險因子的證據

大型前瞻性觀察研究的數據表明，高 HDL-C 濃度可以預防 ASCVD 的發生。在弗雷明翰心臟研究中，測量了 2815 名年齡在 49 至 82 歲、無 ASCVD 的男性和女性的血脂。在平均 4 年的追蹤中，高 HDL-C 與較低的 ASCVD 發生率相關，HDL-C 高於 65 mg/dL 的參與者的 ASCVD 事件粗發生率比那些 < 35mg/dl 的參與者低 8 倍。Gordon 等人隨後在 4 個大型前瞻性觀察性研究驗證了這些發現，並得出結論，HDL-C 每增加 10 mg/dL，ASCVD 風險就會降低 2%至 3%。

值得注意的是，高 HDL-C 不僅可以預防 ASCVD，低 HDL-C 也與較高的 ASCVD 風險相關，無論是否患有 ASCVD，而且與 LDL-C 高低無關。

遺傳、治療和較高的 HDL-C

儘管大量流行病學證據支持低 HDL-C 會增加 ASCVD 風險，但這種關聯背後的

確切機制，特別是 HDL-C 的潛在因果作用，仍不確定。一些作者認為，並非所有 HDL-C 較低的患者 ASCVD 的風險都會增加。事實上，有一些遺傳性疾病，如丹吉爾病(Tangier disease)、魚眼病和卵磷脂膽固醇酯基轉移酶缺乏症(lecithin cholesterol acyltransferase deficiency)，雖然他們都有低的 HDL-C，但很少表現早期動脈粥樣硬化。

孟德爾隨機化 (MR) 也被用來了解 HDL-C 在 ASCVD 風險中的角色。Voight 等人的 MR 研究發現，較高的 HDL-C 對 MI 風險並沒有因果保護作用。Holmes 等人的另一項 MR 研究也得出結論，HDL-C 對冠心病的因果作用尚不清楚。最近，Klarin 等人進行的大型全基因組關聯研究，分析了來自超過 300,000 名不同種族背景個體的遺傳數據，也發現 HDL-C 基因位置與冠狀動脈疾病之間缺乏關聯。

家族性高 α 脂蛋白血症的特色是血漿 HDL-C 會升高，有幾個 HDL-C 升高的主要原因，包括 CETP、肝脂肪酶和/或載脂蛋白 CIII 缺陷，以及清道夫受體(B 類第一型)或內皮脂肪酶突變。儘管早期研究認為長壽症候群與家族性高 α 脂蛋白血症相關，但最近的證據指出，家族性高 α 脂蛋白血症患者中 ASCVD 的比例反而較高，尤其是那些患有 CETP 或肝臟三酸甘油酯脂肪酶缺乏症的患者。

此外，臨床試驗顯示，提高 HDL-C 並不能降低 ASCVD 風險，而且 HDL-C 與 ASCVD 之間的關係很複雜，尚未完全了解。在使用 statin 的藥物基礎上再加上 CETP 抑制劑和菸鹼酸雖然顯著增加 HDL-C，但都沒有被證明可以有效降低 ASCVD 風險。提出的解釋是，CETP 抑制劑和菸鹼酸優先增加大的 HDL 脂蛋白顆粒，考慮到大的 HDL 脂蛋白顆粒結構和功能的異質性，此類療法對整體 HDL 脂蛋白總數的影響是較弱的。

高的 HDL-C 和動脈粥狀硬化心血管疾病

儘管 HDL-C 傳統上被認為對 ASCVD 風險具有保護作用，但最近許多觀察性研究指出，非常高的 HDL-C 與較高的 ASCVD 發生率和死亡率相關(表 4)。特別的是有一些研究發現，HDL-C 與 ASCVD 呈現 U 形關聯。儘管在這些研究中沒有一致地定義什麼是非常高的 HDL-C，但作者建議，非常高的 HDL-C 通常應定義為男性 ≥ 80 mg/dL，女性 ≥ 100 mg/dL。大約 11.2% 的女性和 2% 的男性有 HDL-C ≥ 80 mg/dL，而 1.3% 的女性和 0.2% 的男性有 HDL-C ≥ 100 mg/dL。英國生物銀行對 415,000 多名未有 ASCVD 參與者進行了大規模研究，中位追蹤時間為 9 年。研究人員發現，HDL-C 升高(男性 > 80 mg/dL，女性 > 100 mg/dL)族群，男性全因死亡率和 ASCVD 死亡率分別增加 1.8 倍風險，但女性並沒有這樣的發現。

另一項大型觀察性研究，分析 10 萬名丹麥參與者高 HDL-C 及其結果。從男性 HDL-C 值為 97 mg/dL 和女性 116 mg/dL 開始，全因死亡風險分別增加 36% 和 10%。此外，在 HDL-C 濃度較高的情況下，男性 (> 116 mg/dL) 和女性 (> 135 mg/dL) 的全因死亡率風險比(HR)接近約 2 倍。在評估特定原因死亡率時，事件發生率似乎來

自於 ASCVD，因為男性 HDL-C >116 mg/dL 和女性 >135 mg/dL 導致 ASCVD 死亡風險至少高出 2.5 倍。在英國生物銀行登記的近 15,000 名以白人為主的冠狀動脈疾病患者中，HDL-C ≥ 80 與 HDL-C 值在 40 至 60 mg/dL 之間相比，其全因死亡率和 ASCVD 死亡率分別高出 96% 和 71%，

儘管確切的機制仍不清楚，但對於高 HDL-C 可能會增加心血管風險提出了幾個假設。HDL 顆粒數 (HDL-P) 的組成和功能可能比 HDL-C 的濃度更相關。ApoA-I，HDL-C 的主要成分，在逆轉膽固醇的運輸過程中，容易受到氧化壓力的損害，因此不能有效地促進膽固醇流出。HDL-C 還具有抗發炎特性；然而在氧化環境中，HDL-P 中的許多蛋白質都會受到影響，這些蛋白質可以將 HDL-P 從抗發炎顆粒轉化為促發炎顆粒。HDL-C 功能的定性測量 (例如膽固醇流出能力) 可能是比 HDL-C 濃度為更好的心血管事件標誌。

HDL-C 在心血管疾病風險的公式中未來的角色

目前的 10 年 ASCVD 風險計算公式，HDL-C 與 ASCVD 是線性負相關，未來應該

Table 4. Collection of cohort studies assessing the association of very high HDL-C with all-cause and cardiovascular disease mortality

Study (author, journal, and year)	Country	Follow-up duration	Study population	Outcomes	Summary
Studies in cohorts including individuals without cardiovascular disease (primary prevention)					
Wilkins et al, <i>Journal of the American Heart Association</i> , 2014 (87)	United States	139 624 person-years for men 167 622 person-years for women	24 440	All-cause mortality: 5746 (23.5%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause mortality only among men
Hirata et al, <i>Journal of Atherosclerosis and Thrombosis</i> , 2016 (88)	Japan	Mean 18 y	7019	All-cause mortality: 1598 (22.8%) Cardiovascular mortality: 450 (6.4%)	Very high HDL-C was not associated with a higher risk of all-cause or cause specific mortality
Ko et al, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2016 (89)	Canada	Mean 4.9 y	631 762	All-cause mortality: 17 952 (2.8%) Cardiovascular mortality: 4658 (0.7%) Cancer mortality: 6850 (1.1%) Other mortality: 6444 (1%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause and cause specific mortality, which was more pronounced in men. However, a majority of deaths were not due to cardiovascular disease
Madsen et al, <i>European Heart Journal</i> , 2017 (90)	Denmark	Median 6.0 y	116 508	All-cause mortality: 10 678 (9.2%) Cardiovascular mortality: 2777 (2.4%) Cancer mortality: 2968 (2.5%) Other mortality: 2585 (2.2%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause and cardiovascular mortality in both men and women. However, very high HDL-C was not associated with cardiovascular disease events such as MI, IHD, and ischemic stroke
Hirata et al, <i>Journal of Clinical Lipidology</i> , 2018 (91)	Japan	Mean 12.0 y	43 407	All-cause mortality: 4995 (11.5%) Cardiovascular mortality: 1208 (2.8%) CHD mortality: 289 (0.7%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of cardiovascular disease events, CHD events, and stroke mortality, but not cardiovascular and all-cause mortality
Mazidi et al, <i>International Journal of Cardiology</i> , 2019 (92)	United States	—	25 541	—	Very high HDL-C was associated with a higher risk of CHD and cancer mortality
Oh et al, <i>Atherosclerosis</i> , 2019 (93)	South Korea	Median 3.5 y	365 457	All-cause mortality: 9350 (2.6%) Cardiovascular mortality: 1585 (0.4%) Cancer mortality: 3750 (1%)	A trend toward increased risk in all-cause mortality with very high HDL-C was noted only among men. No such trend was noted between cause-specific mortality and very high HDL-C in either men or women
Kobayashi et al, <i>Atherosclerosis</i> , 2019 (94)	Japan	Median 4.8 y	83 100	All-cause mortality: 382 (0.5%) Cardiovascular events: 2023 (2.4%)	Very high HDL-C was not associated with a higher risk of all-cause mortality or cardiovascular disease events
Liu et al, <i>American Journal of Cardiology</i> , 2021 (16)	United Kingdom	Median 9 y	415 416	All-cause mortality: 15 320 (4%) Cardiovascular mortality: 3881 (0.9%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause and cardiovascular mortality only among men
Trimarco et al, <i>Hypertension</i> , 2022 (81)	Italy	Mean 2.1 y	11 987	Cardiovascular disease events: 245 (2%)	Very high HDL-C was associated with cardiovascular disease events only among men with hypertension

把 HDL-C 與 ASCVD 的 U 型相關納入公式。也就是說在男性若 HDL-C<40mg/dl 或 ≥80mg/dl，女性 HDL-C<50mg/dl 或 ≥100mg/dl，會增加 10 年後的 ASCVD，而若是男性 HDL-C 在 40-80mg/dl，女性在 50-100 中間，則不會增加或減少 10 年後的 ASCVD。

Study (author, journal, and year)	Country	Follow-up duration	Study population	Outcomes	Summary
Studies in cohorts including individuals both with and without established cardiovascular disease (primary and secondary prevention)					
Bowe et al, <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> , 2016 (82)	United States	Median 9.1 y	1 764 986	All-cause mortality: 541 682 (30.7%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause mortality
Hamer et al, <i>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</i> , 2018 (83)	United Kingdom	326 016 person-years	37 059	All-cause mortality: 2250 (6.0%) Cardiovascular mortality: 649 (1.8%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause mortality but not cardiovascular mortality
Li et al, <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 2019 (84)	United States	Median 5.9 y	7766	All-cause mortality: 1921 (24.7%) Cardiovascular mortality: 665 (8.6%) Noncardiovascular mortality: 1256 (16.2%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause mortality
Li et al, <i>Scientific Reports</i> , 2019 (85)	China	Mean 8.8 y	100 070	All-cause mortality: 7362 (7.4%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause only among individuals under 65 years of age, particularly among men
Studies in cohorts including individuals with established cardiovascular disease (secondary prevention)					
Liu et al, <i>Journal of the American Medical Association Cardiology</i> , 2022 (17)	United Kingdom and United States	United Kingdom: median 8.9 y United States: median 6.7 y	United Kingdom: 14 478; United States: 5467	United Kingdom All-cause mortality: 1795 (12.4%) Cardiovascular mortality: 1137 (7.9%) United States All-cause mortality: 1471 (26.9%) Cardiovascular mortality: 757 (13.8%)	Very high HDL-C was associated with a higher risk of all-cause and cardiovascular mortality, particularly among men in the United Kingdom. A similar association of very high HDL-C and mortality without gender differences was noted in the United States

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IHD, ischemic heart disease; MI, myocardial infarction.

結論

非常高的 HDL-C(男性≥80 mgdl，女性≥100 mg/ dL)應被視為 ASCVD 風險升高的危險因子和/或增強劑，尤其是在已確診 ASCVD 的患者。

姓名：蘇景傑

服務單位及職稱：蘇景傑診所 醫師

聯絡電話：0920734970

聯絡地址：新北市新店區建國路6號一樓

E-mail：suk.ccsu@gmail.com

