

文章编号 1006-8147(2020)04-0350-05

论著

低密度脂蛋白-胆固醇达标的冠心病患者脂蛋白(a)水平与冠脉病变复杂程度的相关性研究

孙舒^{1,2}, 刘玉洁³, 张颖³

(1.天津医科大学总医院健康管理中心, 天津 300052; 2.天津医科大学胸科临床学院, 天津 300350; 3.天津市胸科医院心内四科, 天津 300350)

摘要 目的:探讨低密度脂蛋白-胆固醇达标的冠心病患者脂蛋白(a)水平与冠脉病变复杂程度的相关性。方法:收集低密度脂蛋白-胆固醇已达标的212例行冠脉造影的冠心病患者临床资料,根据SYNTAX评分将患者分为低危组(0~22分)104例和中高危组(≥ 23 分)108例,采用Pearson相关分析血脂指标与SYNTAX评分的相关性,绘制ROC曲线评估脂蛋白(a)对冠脉病变复杂程度的预测价值并确定最佳临界值。采用多因素Logistic回归分析脂蛋白(a)与冠脉病变复杂程度的关系。结果:中高危组脂蛋白(a)水平高于低危组[28.55(13.98, 52.00)nmol/L vs. 13.55(8.10, 33.60)nmol/L ($P < 0.01$)]。Pearson相关分析显示,脂蛋白(a)水平与SYNTAX评分呈正相关($r = 0.235, P < 0.01$)。ROC曲线显示,脂蛋白(a)预测冠状动脉病变复杂程度的曲线下面积为0.653(95%CI: 0.580~0.727, $P < 0.01$),最佳临界值12.70 nmol/L,灵敏度78.7%,特异度49%。多因素Logistic回归分析结果显示,脂蛋白(a)是冠脉病变复杂程度的独立危险因素($OR = 2.734, 95\%CI: 1.358 \sim 5.504, P < 0.01$)。结论:低密度脂蛋白-胆固醇达标的冠心病患者中脂蛋白(a)是冠状动脉病变复杂程度的独立危险因素,为冠心病药物治疗提供了新靶点。

关键词 冠心病;低密度脂蛋白-胆固醇;脂蛋白(a);SYNTAX评分

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Association between coronary anatomical complexity and lipoprotein(a) level in coronary heart disease patients with qualified low-density lipoprotein cholesterol level

SUN Shu^{1,2}, LIU Yu-jie³, ZHANG Ying³

(1. Health Management Center, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Thoracic Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300350, China; 3. The Forth Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300350, China)

Abstract Objective: To investigate the association between coronary anatomical complexity and lipoprotein(a) level in coronary heart disease patients with qualified low-density lipoprotein cholesterol level. **Methods:** The clinical data of 212 coronary heart disease patients undergoing coronary angiography who had qualified low-density lipoprotein cholesterol level were collected. According to the SYNTAX score, the patients were divided into two groups: 104 in low-risk group (0-22) and 108 in middle-high risk group (≥ 23). Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between lipid profile and SYNTAX score. ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of lipoprotein(a) for coronary anatomical complexity and determine the optimum critical value. Multivariate Logistic regression was used to analyze the relationship between coronary anatomical complexity and lipoprotein(a) level. **Results:** The level of lipoprotein(a) in the middle-high risk group was higher than that in the low risk group [28.55(13.98, 52.00)nmol/L vs. 13.55(8.10, 33.60) nmol/L, $P < 0.01$]. Pearson correlation analysis results showed that the level of lipoprotein(a) was positively correlated with SYNTAX score($r = 0.235, P < 0.01$). ROC curve showed that the AUC of lipoprotein(a) in predicting the coronary anatomical complexity was 0.653(95%CI: 0.580-0.727, $P < 0.01$). The optimum critical value was 12.70 nmol/L, the sensitivity was 78.7% and the specificity was 49%. Multivariate Logistic regression analysis showed that lipoprotein(a) was an independent risk factor for coronary anatomical complexity ($OR = 2.734, 95\%CI: 1.358 \sim 5.504, P < 0.01$). **Conclusion:** Lipoprotein(a) is an independent risk factor for coronary anatomical complexity in coronary heart disease patients with qualified low-density lipoprotein cholesterol level, and provides a new target for treatment of coronary heart disease.

Key words coronary heart disease; low-density lipoprotein cholesterol; lipoprotein(a); syntax score

在当今老龄化社会中,冠心病(coronary heart disease, CHD)已成为全球死亡的主要原因,低密度

脂蛋白-胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高是CHD的主要危险因素,已在临床诊疗工作中作为主要脂质干预靶点^[1]。他汀类药物是治疗CHD的基石,2019年《血脂异常基层诊疗指南》^[2]中指出临床上诊断为CHD患者,属于极高

作者简介 孙舒(1986-),女,硕士在读,研究方向:心血管病学;通信作者:刘玉洁, E-mail: yujieliu2011@126.com; 张颖, E-mail: zy89769402@126.com。

危人群,并且把 LDL-C <1.8 mmol/L 作为 CHD 患者降脂治疗目标值,然而 LDL-C 已达标人群中心血管事件发生率仍然不低,为了寻找 LDL-C 之外的干预靶点成为临床关注热点。近年来,升高的脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]与心血管事件发生风险受到关注^[3]。SYNTAX 评分是血管造影中最常用的分级工具,用于评估冠脉病变复杂程度^[4]。本文旨在 LDL-C 已达标的 CHD 患者中分析 Lp(a)水平与 SYNTAX 评分的关系,探讨 Lp(a)水平与冠脉病变复杂程度的相关性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选 2017 年 9 月-2019 年 6 月在天津市胸科医院心内科住院查空腹血生化检验 LDL-C 均已达标(<1.8 mmol/L)并且行冠状动脉造影检查确诊为 CHD 的 212 例患者,其中男性 160 例,女性 52 例,年龄 33~80 岁(63.70 ± 9.89 岁)。入选标准:经冠状动脉造影检查至少有一支主要血管内径狭窄 $\geq 50\%$ 且 LDL-C 达标患者,所有受试者均自愿参与研究,并被告知研究安全性、研究目的等相关事项,签署知情同意书。排除标准:(1)急性心肌梗塞、原发或继发心肌病、心瓣膜病及心功能不全。(2)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)及冠状动脉旁路移植术(CABG)病史者。(3)肝肾功能不全、肿瘤及免疫系统相关疾病者。(4)既往脑卒中史。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 收集患者年龄、身高、体质量、吸烟史、家族史、高血压病史、糖尿病史等基本资料,计算体质量指数(BMI),空腹采集静脉血,测定低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 A1/B(ApoA1/B)、极低密度脂蛋白(VLDL)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、Lp(a)等临床检测指标,采用彩色多普勒超声诊断仪检测患者左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDd)和左心室射血分数(LVEF)。

1.2.2 研究对象分组

1.2.2.1 根据 SYNTAX 评分分组: SYNTAX 评分是评估冠脉病变复杂程度的一种方法,通过 SYNTAX 官方网站所下载的 SYNTAX 评分计算器(2.28 版本),经患者冠脉造影结果计算得出 SYNTAX 评分,《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》^[5]指出,根据 SYNTAX 评分制定患者心肌血运重建治疗策略,对于 SYNTAX 评分(0~22 分)的患者 PCI(percuta-

neous coronary intervention, PCI)为 I 类推荐、B 级证据, SYNTAX 评分(≥ 23 分)的患者 CABG(coronary artery bypass grafting, CABG)为 I 类推荐、B 级证据,故本研究采取 SYNTAX 评分对冠脉病变复杂程度进行分组:低危组(0~22 分)和中高危组(≥ 23 分)。

1.2.2.2 根据 Lp(a)水平分组绘制 ROC 曲线: 通过曲线下面积(AUC)评估 Lp(a)对冠脉病变复杂程度的预测价值,以约登指数确定最佳临界值,根据最佳临界值将 Lp(a)水平分为低水平组和高水平组。

1.3 统计学方法 统计软件包 SPSS19.0 用于统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以例数(百分比)表示,组间差异分别采用 t 检验和 χ^2 检验,呈偏态分布的计量资料以中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间差异采用非参数检验,采用 *Pearson* 分析变量间相关性,绘制 ROC 曲线评估 LDL-C 达标 CHD 患者 Lp(a)对冠脉病变复杂程度的预测价值,采用多因素 *Logistic* 回归分析 LDL-C 达标 CHD 患者冠脉病变复杂程度的独立危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 中高危组 Lp(a)水平高于低危组 $28.55(13.98, 52.00)$ nmol/L *vs.* $13.55(8.10, 33.60)$ nmol/L, 差异有统计学意义($P<0.01$);同时发现年龄、高血压、糖尿病、HDL-C、ApoA、ApoA1/B、LAD、LVEDd、LVEF 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);各组性别、BMI、吸烟史、家族史、TC、TG、LDL-C、ApoB、non-HDL-C、VLDL 差异无统计学意义(均 $P>0.05$) (表1)。

2.2 Pearson 相关分析 Lp(a)水平与 SYNTAX 评分呈正相关($r=0.235, P<0.01$);同时发现患者 HDL-C、ApoA、ApoA1/B 与 SYNTAX 评分均有相关性(均 $P<0.05$), TC、TG、LDL-C、ApoB、VLDL、non-HDL-C 与 SYNTAX 评分均无相关性(均 $P>0.05$) (表2)。

2.3 ROC 曲线 LDL-C 达标 CHD 患者 Lp(a)预测冠脉病变复杂程度的曲线下面积(AUC)为 0.653 (95%CI: 0.580~0.727, $P<0.01$),最佳临界值为 12.70 nmol/L,灵敏度为 78.7%,特异度为 49%(图1)。

2.4 Logistic 回归分析 将表1中有统计学差异的指标作为自变量[Lp(a)按照分类变量纳入:变量赋值 0=低水平组、1=高水平组],将冠状动脉病变复杂程度作为因变量(变量赋值 0=低危组、1=中高危组),进行多因素 *Logistic* 回归分析,结果显示 LDL-C 达标 CHD 患者 Lp(a)是冠脉病变复杂程度的独立危险因素,高水平 Lp(a)患者冠脉病变复杂程度高于低水平 Lp(a)患者($OR=2.734, 95\% CI:$

1.358~5.504, $P<0.01$), 同时发现年龄、高血压、糖尿病、HDL-C、LVEF 是冠脉病变复杂程度的独立影响因素(表 3)。

表 1 两组患者临床基线资料比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Tab 1 Comparison of clinical baseline information between the two groups[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

指标	低危组($n=104$)	中高危组($n=108$)	P
性别/(男/女)	74/30	86/22	0.152
年龄/岁	61.84 \pm 9.97	65.50 \pm 9.52	0.007
BMI/(kg/m ²)	25.81 \pm 2.86	25.84 \pm 4.28	0.947
吸烟史/%	59(47.6)	65(52.4)	0.610
家族史/%	19(18.3)	20(18.5)	0.963
高血压/%	67(64.4)	87(80.6)	0.008
糖尿病/%	31(29.8)	54(50.0)	0.003
TC/(mmol/L)	2.90 \pm 0.69	2.89 \pm 0.61	0.903
TG/(mmol/L)	1.76 \pm 2.00	1.78 \pm 1.66	0.952
LDL-C/(mmol/L)	1.47 \pm 0.27	1.48 \pm 0.27	0.950
HDL-C/(mmol/L)	1.00 \pm 0.26	0.92 \pm 0.27	0.030
ApoA/(g/L)	1.19 \pm 0.21	1.13 \pm 0.21	0.032
ApoB/(g/L)	0.61 \pm 0.13	0.64 \pm 0.16	0.052
ApoA1/B	2.06 \pm 0.64	1.82 \pm 0.51	0.003
VLDL/(mmol/L)	0.44 \pm 0.72	0.48 \pm 0.60	0.719
non-HDL-C/(mmol/L)	1.91 \pm 0.71	1.97 \pm 0.64	0.467
LAD/mm	36.89 \pm 3.64	38.23 \pm 4.42	0.017
LVEDd/mm	51.26 \pm 4.17	52.81 \pm 5.06	0.016
LVEF/%	59.90 \pm 6.01	54.46 \pm 9.57	0.000
Lp(a)/(nmol/L)	1355(810,33.60)	2855(1398,52.00)	0.000

注: BMI: 体重指数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; ApoA: 载脂蛋白 A; ApoB: 载脂蛋白 B; ApoA1/B: 载脂蛋白 A1/B; VLDL: 极低密度脂蛋白; non-HDL-C: 非高密度脂蛋白-胆固醇; LAD: 左心房房内径; LVEDd: 左心室舒张末期径; LVEF: 左心室射血分数; Lp(a): 脂蛋白(a)

表 2 血脂指标与 SYNTAX 评分的相关性

Tab 2 The correlation between lipid profile and SYNTAX score

因素	r	P
TC	0.014	0.837
TG	0.001	0.986
LDL-C	0.033	0.633
HDL-C	-0.136	0.048
ApoA	-0.146	0.033
ApoB	0.124	0.072
ApoA1/B	-0.217	0.001
VLDL	0.033	0.636
non-HDL-C	0.067	0.333
Lp(a)	0.235	0.001

注: BMI: 体重指数; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; ApoA: 载脂蛋白 A; ApoB: 载脂蛋白 B; ApoA1/B: 载脂蛋白 A1/B; VLDL: 极低密度脂蛋白; non-HDL-C: 非高密度脂蛋白-胆固醇; Lp(a): 脂蛋白(a)

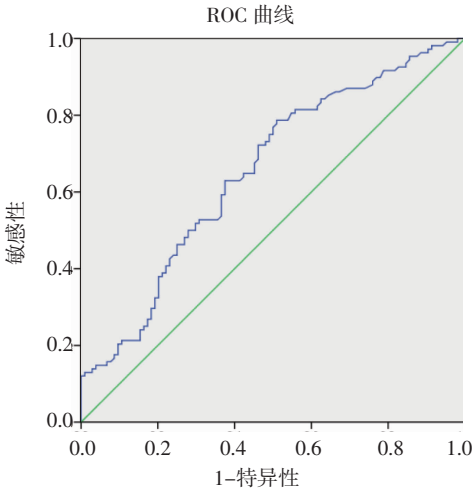


图 1 Lp(a)对冠脉病变复杂程度预测效能的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve for the lipoprotein (a) to predict coronary anatomical complexity

表 3 冠脉病变复杂程度影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors on coronary anatomical complexity

因素	B	SE	$Walds$	OR	95%CI	P
年龄	0.046	0.018	6.569	1.047	1.011~1.085	0.010
高血压	1.031	0.384	7.193	2.804	1.320~5.958	0.007
糖尿病	0.836	0.346	5.839	2.308	1.171~4.549	0.016
HDL-C	-2.924	1.093	7.162	0.054	0.006~0.457	0.007
LVEF	-0.101	0.028	12.688	0.904	0.856~0.956	0.000
Lp(a)	1.006	0.357	7.931	2.734	1.358~5.504	0.005

注: HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LVEF: 左心室射血分数; Lp(a): 脂蛋白(a)

3 讨论

降低 LDL-C 水平可降低 CHD 患者不良心血管事件的风险,但是药物试验荟萃分析表明^[6],他汀类药物强化治疗后 LDL-C 水平达标者仍存在心血管残余风险,因此仅考虑 LDL-C 水平并不能全面预测心血管事件风险,还需要其他血脂参数来预测补充。

SYNTAX 评分系统综合了冠状动脉病变复杂程度(狭窄或闭塞)解剖结构、支配心肌供血的重要性、病变特征、分叉病变和完全闭塞病变等特点,SYNTAX 评分越高,冠脉病变越复杂,是不良心血管事件的独立预测因子^[7]。

Lp(a)最早由 Berg 于 1963 年发现,是一种修饰的 LDL 颗粒,拥有 LDL 相似的化学结构,由含 LDL 成分的载脂蛋白 B100(apolipoprotein B100, ApoB100)和载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)(a)共价结合而成, Apo(a)是 Lp(a)的独特蛋白组分,其很多功能几乎都与 Apo(a)有关, Apo(a)不含脂质结构或转运脂质,而是具有亲水性并富含赖氨酸的血管内皮

结合,同时与纤溶酶原(plasminogen, PLG)结构高度同源并与其竞争占位^[8]。Lp(a)水平受家族遗传影响,Nordestgaard等^[9]报道在哥本哈根一般人口研究中,发现其他脂蛋白的浓度通常受生活方式和生理因素的影响,而Lp(a)水平在整个生命过程中保持相对稳定,几乎不受年龄、性别、吸烟、饮食、环境及脂代谢等因素的影响,间接表明Lp(a)水平高低主要由遗传因素决定。

本研究结果显示:中高危组年龄、高血压比例、糖尿病比例、LAD、LVEDd、Lp(a)水平均高于低危组,HDL-C、ApoA、ApoA1/B、LVEF均低于低危组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),提示年龄、高血压、糖尿病、LAD、LVEDd、Lp(a)、HDL-C、ApoA、ApoA1/B及LVEF是LDL-C达标CHD患者冠脉病变复杂程度的影响因素,进一步多因素Logistic回归分析结果显示年龄、高血压、糖尿病、Lp(a)、HDL-C及LVEF是LDL-C达标CHD患者冠脉病变复杂程度的独立影响因素,其中Lp(a)对冠脉病变复杂程度的影响不亚于传统危险因素。多项研究指出^[10],LDL-C <1.8 mmol/L的患者,高水平Lp(a)仍与CHD进展有关。人类遗传学研究指出^[11],高水平Lp(a)可以促进动脉粥样硬化及血栓形成,与心血管事件风险因果关联。本研究结果显示中高危组Lp(a)水平高于低危组 $[28.55(13.98, 52.00)$ nmol/L vs. $13.55(8.10, 33.60)$ nmol/L ($P<0.01$)], Pearson相关分析显示Lp(a)水平与SYNTAX评分呈正相关($r=0.235, P<0.01$),表明LDL-C达标CHD患者,Lp(a)水平与冠脉病变复杂程度呈正相关,Lp(a)水平越高,冠脉病变越复杂,与既往研究结果相符。AIM-HIGH研究在3 196名参与者中,试验前先给予他汀类药物治疗,然后随机给予安慰剂和ERN(延长释放烟酸),评估1年后Lp(a)水平与心血管事件的发展,结果1年后随访中发现Lp(a)水平每升高1个标准差,心血管事件风险增加21%,危险比分别为($HR=1.21, P=0.017$)和($HR=1.18, P=0.028$),表明尽管通过他汀类药物治疗LDL-C达到目标水平,高水平Lp(a)患者心血管事件风险仍然高于低水平Lp(a)患者,认为心血管事件风险部分来自高水平Lp(a)^[12]。本研究ROC曲线显示,Lp(a)预测冠脉病变复杂程度的ROC曲线下面积(AUC)为0.653($P<0.01$),提示LDL-C达标CHD患者Lp(a)对冠脉病变复杂程度具有一定的预测价值,多因素Logistic回归分析显示高水平Lp(a)患者冠脉病变复杂程度高于低水平Lp(a)患者($OR=2.734, P<0.01$),与既往研究结果相符。机制可能是多方面

的:(1)Lp(a)定量携带LDL颗粒进入血管壁后氧化,产生高度免疫原性和促炎性氧化的LDL,在等摩尔基础上,Lp(a)比LDL更具有致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作用,因为它不仅含有LDL的所有致AS成分,还包含Apo(a),Lp(a)中氧化磷脂与Apo(a)共价结合引发多种炎症通路,通过多种机制促进炎症和AS作用。(2)Apo(a)与PLG结构高度同源性并与其竞争占位,干扰及抑制PLG的活性,降低纤维蛋白的溶解作用,从而导致体内血栓的形成,因此,Lp(a)具有促进AS和血栓形成的双重作用。(3)Lp(a)还涉及血小板聚集,诱导粘附分子的表达,通过内皮细胞和驻留平滑肌细胞的增殖和迁移能力的改变,氧化修饰和泡沫细胞的形成来改变血管重塑^[10, 13-14]。

最近的报告表明他汀类药物降低LDL-C的同时倾向于升高Lp(a)水平10%至20%^[10]。Yeang等^[15]通过对3 896例患者进行分析,给予他汀类药物治疗前后对比Lp(a)水平,平均患者Lp(a)水平增加11%,这可能进一步导致心血管事件风险。Emdin等^[16]报道,Lp(a)水平每降低1个标准差,心血管事件风险降低29%。由此推断降低Lp(a)的有效药物可能会对CHD患者带来潜在的临床益处,目前降低Lp(a)的药物包括烟酸、反义寡核苷酸和前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶kexin-9抑制剂,但这些药物功效不佳,均未批准用于临床诊治,并且与其他脂蛋白不同,Lp(a)几乎不能通过饮食及生活方式的调节而降低,因此还需要进一步探索研究降低Lp(a)的新兴药物。

综上所述,对于LDL-C达标CHD患者,应该对Lp(a)水平引起足够的重视,Lp(a)水平升高是CHD的独立危险因素,为了扩大临床诊治降低心血管事件发病风险,Lp(a)可作为血脂干预治疗的新靶点。针对高水平Lp(a)合并CHD的新兴药物正在临床研发中,期待这些药物能够提供重要的临床诊治价值。本研究为单中心回顾性研究,还存在一定的不足之处,未对患者进行随访观察,同时纳入样本量少,组间病例数不均,难免对研究结果产生偏倚,因此需要大样本的队列研究进一步证实。

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]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10):833
- [2] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 血脂异常基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(5):406
- [3] Cai G, Huang Z, Zhang B, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are

(下转第377页)

的时候,髁突和关节窝都在进行着组织的改建。颞下颌关节窝对于下颌近中向前导的力量会予以相应的组织改建,无论是处在生长发育期的青少年还是成人患者,颞骨会持续性、进行性的下颌前导带来颞下颌关节髁状突组织改建,但下颌长度的改变只有在幼年样本中才有发现,在青少年及成年样本中无法检测出下颌长度的增长,下颌前导的效果与年龄、性别以及下颌前导量有关^[9]。

综上所述,颞下颌关节窝及其相关解剖结构的位置、形态和骨性Ⅱ类高角的骨骼形态相关,临床进行正畸治疗时,需要进行全面评估、综合考虑,对颞下颌关节窝及其解剖结构位置、形态较正常殆相差较远的病例,临床上需给予足够的重视,在正畸方案设计和临床治疗中应对牙齿和骨骼进行更多的代偿,或通过正畸正颌联合治疗以获得较好的治疗效果。

参考文献:

- [1] Honey O B , Scarfe W C , Hilgers M J , et al. Accuracy of cone-beam computed tomography imaging of the temporomandibular joint: comparisons with panoramic radiology and linear tomography[J]. A-JO-DO, 2007, 132(4):429
- [2] Alkhader M, Ohbayashi N , Tetsumura A , et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for detecting osseous abnormalities of the temporomandibular joint and its correlation with cone beam computed tomography[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2010, 39(5): 270
- [3] Huhtanen P, Jaakkola S . The effects of forage preservation method and proportion of concentrate on digestion of cell wall carbohydrates and rumen digesta pool size in cattle[J]. Grass Forage Sci, 2010, 48(2):155
- [4] Vilman H , Kirkeby S , Moss M L . Studies on orthocephalization IV differential growth of the sphenoccipital synchondrosis in the rat[J]. Anat Anz, 1980, 148(2):97
- [5] 陈红, 丁寅, 郭涛, 等. 骨性Ⅱ类错(牙合)的颅底形态研究[J]. 口腔医学, 2006, 26(4): 298
- [6] Ford E H. The growth of the foetal skull[J]. J Anat, 1956, 90(1): 63
- [7] Lewis A B , Roche A F . The saddle angle: constancy or change?[J]. Angle Orthod, 1977, 47(1):46
- [8] Enlow D . A procedure for the analysis of intrinsic facial form and growth[J]. Am J Orthod, 1969, 56(1):6
- [9] Woodside D G, Metaxas A, Altuna G. The influence of functional appliance therapy on glenoid fossa remodeling[J]. AJO-DO, 1987, 92(3):181
- [10] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(6): 692
- [11] Orso E, Schmitz G. Lipoprotein (a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies [J]. Clin Res Cardiol Suppl, 2017, 12(Suppl 1): 31
- [12] Albers J J, Slee A, O'Brien K D, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglyceride and impact on global health outcomes)[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(17):1575
- [13] Boffa M B, Koschinsky M L. Lipoprotein(a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease[J]. J Lipid Res, 2016, 57(5):745
- [14] Dai W, Long J, Cheng Y, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) levels were associated with increased risk of cardiovascular events in Chinese patients with stable coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):7726
- [15] Yeang C, Hung M Y, Byun Y S, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a)[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(3):594
- [16] Emdin C A, Khera A V, Natarajan P, et al. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(25):2761
- [17] Bundhun P K, Sookharee Y, Bholee A, et al. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(28):e7410
- [18] 杨丽霞, 郭瑞威. 《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》指导急性冠状动脉综合征的临床实践[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(12):714
- [19] Weingartner O, Lutjohann D, Plosch T, et al. Individualized lipid-lowering therapy to further reduce residual cardiovascular risk[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 169:198
- [20] Minamisawa M, Miura T, Motoki H, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with prior heart failure undergoing percutaneous coronary intervention: sub-analysis of the SHINANO registry[J]. Heart Vessels, 2017, 32(4):399
- [21] Tellis C C, Tselepis A D. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) bound to LDL and HDL[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(40):6256
- [22] Nordestgaard B G, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. J Lipid Res, 2016, 57(11):1953

(2019-11-18 收稿)

(上接第 353 页)

associated with the acute myocardial infarction in patients with normal low-density lipoprotein cholesterol levels[J]. Biosci Rep, 2019, 39(4): pii: BSR20182096.