

·临床研究·

## 脂蛋白 a 水平与 CHD 患者 PCI 术后 1 年内主要不良心血管事件的相关性

梁塑臻, 黄卓山, 凌叶盛, 刘金来, 钱孝贤

(中山大学附属第三医院心血管内科//中山大学中西医结合研究所, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】探讨行经皮冠状动脉介入手术(PCI)的冠心病(CHD)患者中不同脂蛋白 a[Lp(a)]水平, 是否与术后 1 年内发生主要不良心血管事件(MACE)相关。【方法】连续选取 2013–2014 年在我院住院行 PCI 术并于 1 年后完成随访的 CHD 患者 297 例。记录患者 1 年内发生 MACE 情况, MACE 定义为再发心绞痛入院治疗、非计划性再次血运重建、急性心肌梗死、急性左心衰竭、心源性死亡。通过单因素和多因素的生存分析比较不同 Lp(a) 水平的患者术后 1 年内 MACE 发生的差异。【结果】297 例患者平均无事件生存时间为(11.41±2.04)月。发生 MACE 的患者共 30 例, MACE 发生率为 10.1%。将患者分为 Lp(a)≤150 mg/L、150 mg/L<Lp(a)≤300 mg/L、Lp(a)>300 mg/L 3 组, 经过构建无事件生存曲线并使用 Log-rank 检验比较 3 组患者的生存曲线后发现 Lp(a)>300 mg/L 的患者 MACE 发生率较高。使用 Cox 风险比例回归模型进行多因素校正, 作为定量变量 Lp(a) 升高是 CHD 患者 PCI 术后 1 年 MACE 发生的危险因素 [hazard ratio (HR) per 1-SD increase 1.76, 95% confidence interval (CI): 1.41 ~ 2.19, P<0.001], 作为分类变量 Lp(a)>300 mg/L 也与 CHD 患者 PCI 术后 1 年 MACE 发生正相关 (HR 2.25, 95%CI: 1.38 ~ 3.67, P=0.001)。【结论】Lp(a) 水平越高, CHD 患者 PCI 术后 1 年内 MACE 发生率越高, Lp(a) 是 CHD 患者 PCI 术后 1 年 MACE 发生的独立危险因素。

**关键词:**脂蛋白 a; 冠心病; 经皮冠状动脉介入手术; 主要不良心血管事件

中图分类号: R5

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2021)03-0392-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2021.0109

### Correlation Between Lipoprotein a Level and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease Within 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention

LIANG Su-zhen, HUANG Zhuo-shan, LING Ye-sheng, LIU Jin-lai, QIAN Xiao-xian

(Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University//Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Correspondence to: QIAN Xiao-xian; E-mail: qianxx@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】To explore the association between lipoprotein a [Lp(a)] and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary heart disease (CHD) within 1 year after percutaneous coronary intervention (PCI).【Methods】Our study consecutively included 297 CHD patients who underwent PCI in our hospital from January 1, 2013 to December 31, 2014 and finished follow-up visits 1 year later. All patients were divided into 3 groups according to Lp(a)≤150mg/L, 150mg/L<Lp(a)≤300mg/L and Lp(a)>300mg/L. MACE occurrences were recorded. MACE is defined as hospitalization for recurrent angina pectoris, unplanned revascularization, acute myocardial infarction, acute heart failure and cardiogenic death. The different incidences of MACE within one year after PCI between patients with different

收稿日期: 2021-02-08

基金项目: 国家自然科学基金(81370447)

作者简介: 梁塑臻, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 动脉粥样硬化, E-mail: yokliang@163.com; 钱孝贤, 通信作者, E-mail: qianxx@mail.sysu.edu.cn

Lp(a) levels were compared by univariate and multivariate survival analysis.【Results】The average event-free survival time of 297 patients was (11.41±2.04) months. A total of 30 patients suffered from MACE, and the incidence of MACE was 10.1%. After constructing the event-free survival curves and comparing the survival rate by Log-rank test, it was found that patients with LP(a) > 300mg/L had a higher incidence of MACE. Cox proportional hazards regression models were used for multivariate adjustment. As a quantitative variable, elevated Lp(a) level was risk factor of MACE occurrence in CHD patients within 1 year after PCI [hazard ratio(HR) per 1-SD increase 1.76, 95% confidence interval (CI): 1.41 ~ 2.19,  $P < 0.001$ ]. As a categorical variable, Lp(a) > 300mg/L was also positively correlated with MACE occurrence within in CHD patients 1 year after PCI (HR 2.25, 95%CI: 1.38 ~ 3.67,  $P = 0.001$ ).【Conclusions】The higher the level of Lp(a), the higher the incidence of MACE within 1 year after PCI in CHD patients. Lp(a) is an independent risk factor for MACE occurrence within 1 year after PCI in CHD patients.

**Key words:** lipoprotein a; coronary heart disease; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular event

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(3): 392-399]

根据《中国心血管病健康与疾病报告2019概要》<sup>[1]</sup>提示,中国冠心病(coronary heart disease, CHD)患者占1 100万,死亡占城乡居民总死亡原因的首位。高脂血症作为CHD的危险因素,需要得到更多的关注,其中脂蛋白a[lipoprotein a, Lp(a)]是人体脂肪的一个重要组成部分,Lp(a)是由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)样颗粒和特异性糖蛋白载脂蛋白A(apolipoprotein A, apoA)通过二硫键链接<sup>[2]</sup>,是心血管疾病的一个独立的、遗传的危险因素<sup>[3]</sup>。目前研究表明,Lp(a)具有促进血栓形成和促进动脉粥样硬化的病理生理作用。故可以认为Lp(a)可能是动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的独立遗传风险因素,并且可以部分解释在降低低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)治疗的背景下患者仍有ASCVD的残留风险<sup>[4-5]</sup>。经皮冠状动脉介入手术(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前CHD的一线治疗手段,因此研究Lp(a)对行PCI的CHD患者术后主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生的影响具有很大的临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

连续选取2013年1月1日至2014年12月31日在中山大学附属第三医院住院行冠脉造影术(coro-

nary angiography, CAG)确诊为CHD并进一步行PCI术植入支架,并于1年后完成随访的患者。同时排除急性心肌梗死、恶性肿瘤、肝功能不全、肾功能不全、术后出现严重并发症、计划短期内再次手术处理其他冠状动脉病变的患者。

### 1.2 研究方法

本研究为回顾性队列研究,旨在研究不同Lp(a)水平的CHD患者在PCI术后1年内MACE发生率的差别,本研究已经通过中山大学附属第三医院临床医学研究伦理委员会审批并取得患者知情同意。

通过中山大学附属第三医院HIS信息管理系统记录每例入选病例的性别、年龄、身高、体质量指数(body mass index, BMI)、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、一级亲属CHD家族史、CHD类型、药物使用情况。入院后于术前空腹抽血完善血常规、生化、肝功能、肾功能、空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂谱、氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心电图、心脏彩超等相关检查,其中血脂谱包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和Lp(a),经过有经验的心血管专科医生评估患者体力活动耐量进行NYHA纽约心功能分级。CHD患者先行CAG,详细记录每个患者冠状动脉不同节段的狭窄程度。由两名有经验的心脏介入医生根据造影结果决定PCI术式并进行手术,记录每个患者行PCI术干预的血管数量,手

术时间,植入支架的数量、大小、长度、部位,最大球囊扩张压力及术中并发症。患者植入的支架均为药物涂层支架。每个患者术后24 h内均抽血复查肌钙蛋白I并复查心电图,记录患者术后是否出现严重并发症(如脑出血、消化道出血、支架内血栓形成、恶性心律失常、心包填塞等)。

所有CHD患者术后1年通过门诊随访或电话随访的方法获取相关资料,记录患者术后1年内发生MACE的情况(包括再发心绞痛入院治疗、非计划性再次血运重建、急性心肌梗死、急性左心衰竭、心源性死亡)。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计分析。所有CHD患者按照是否发生MACE分为MACE组和non-MACE组。计量资料先进行方差齐性检验,如两组间方差齐,以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两组独立样本的 $t$ 检验;如两组间方差不齐,以中位数和四分位数表示,组间比较采用两组独立样本的秩和检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用Pearson卡方检验。不同Lp(a)水平的CHD患者PCI术后1年MACE发生率的差异采用生存分析的方法进行比较,终点事件为MACE发生,从PCI术后至MACE发生的时间为无事件生存时间,先采用Kaplan-Meier法进行单因素分析,将患者分为Lp(a) $\leq$ 150 mg/L、150 mg/L<Lp(a) $\leq$ 300 mg/L、Lp(a)>300 mg/L 3组构建无事件生存曲线,并使用Log-rank检验比较生存曲线。再采用Cox风险比例回归模型进行多因素校正,分别将Lp(a)作为定量变量(model 1)与分类变量(model 2)纳入多因素回归模型,分类变量中以Lp(a)>300 mg/L与 $\leq$ 300 mg/L作为界值,纳入回归模型的变量的筛选使用逐步向前法,引入水准为0.05,剔除水准为0.10,结果用风险比(hazard ratio, HR)表示。以上所有检验结果均以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料和随访结果

本次研究共纳入297例CHD患者,其中男性204例,女性93例,平均年龄(66.55 $\pm$ 10.16)岁。所有CHD患者均完成了PCI术后1年的随访,平均无事件生存时间为(11.41 $\pm$ 2.04)月。发生MACE的患

者共有30例(包括再发心绞痛入院治疗16例,非计划性再次血运重建3例,急性心肌梗死4例,急性左心衰5例,心源性死亡2例),MACE发生率为10.1%。将患者按照是否发生MACE分为MACE组和non-MACE组,基线资料和手术资料如表1和2所示。其中,糖尿病或心力衰竭的患者术后1年内的MACE发生率较高。在血脂方面,发生MACE的患者基线Lp(a)水平较高,差异有统计学意义,而MACE组与non-MACE组患者基线TC、TG、LDL-C、HDL-C水平的差异无统计学意义。在手术参数方面,发生MACE的患者植入支架数量较多、支架总长度较长,差异具有统计学意义。

### 2.2 脂蛋白a水平与经皮冠状动脉介入治疗术后1年内主要不良心血管事件发生率的相关性

将所有CHD患者按照Lp(a) $\leq$ 150 mg/L、150 mg/L<Lp(a) $\leq$ 300 mg/L、Lp(a)>300 mg/L分为3组,不同Lp(a)水平的患者PCI术后1年MACE发生情况如图1所示。

采用生存分析探讨不同Lp(a)水平与PCI术后1年MACE发生率的相关性,以MACE发生作为终点事件,从PCI术后至MACE发生的时间为无事件生存时间,将Lp(a)按照 $\leq$ 150 mg/L、150 mg/L~300 mg/L、>300 mg/L分3组构建生存曲线,如图2所示,采用Log-rank法检验3组无事件生存率的差异,发现3组CHD患者术后1年MACE发生率的差异有统计学意义( $\chi^2=7.18, P=0.028$ ),Lp(a)>300 mg/L的患者MACE发生率较高。

再采用Cox比例风险回归模型进行多因素分析,同样以MACE发生作为终点事件,从PCI术后至MACE发生的时间为无事件生存时间,分别将Lp(a)作为定量变量(model 1)和分类变量(model 2)与上述其他因素一起进行多因素生存分析。结果发现,经过多因素校正后,作为定量变量,Lp(a)仍然是CHD患者PCI术后1年MACE发生的危险因素[HR per 1-SD increase 1.76, 95%CI: 1.41~2.19,  $P<0.001$ ],作为分类变量,与Lp(a) $\leq$ 300 mg/L的患者相比,Lp(a)>300 mg/L的患者PCI术后1年MACE发生率亦明显升高(HR 2.25, 95%CI: 1.38~3.67,  $P=0.001$ ),其他的影响因素包括植入支架总长度、术后肌钙蛋白I水平、糖尿病、术后NT-proBNP水平均与MACE的发生呈正相关(表3)。

表1 患者基线资料与药物治疗

Table 1 Baseline information and drug therapy of patients

[n(%)]

	non-MACE(n=267)	MACE(n=30)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
Male	187(70.3)	17(56.6)	2.242	0.134
Age/years	66.54±10.22	66.63±9.78	0.050	0.960
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.45±3.34	24.37±2.85	0.127	0.899
CHD family history	22(8.2)	2(6.7)	0.090	0.764
Smoker	91(34.1)	10(33.3)	0.007	0.935
Diabetes	92(34.5)	19(63.3)	9.608	0.002 <sup>1)</sup>
Hypertension	201(75.3)	27(90.0)	3.276	0.070
NYHA heart function			7.826	0.005 <sup>1)</sup>
Grade I- II	236(88.4)	21(70.0)		
Grade III-IV	31(11.6)	9(30.0)		
Creatinine/(μmol/L)	83.2(68.5 ~ 96.8)	67.5(59.9 ~ 132.0)	0.577	0.564
TC/(mmol/L)	4.40±1.29	4.43±1.36	0.114	0.910
TG/(mmol/L)	1.77±1.61	1.59±0.81	0.595	0.552
LDL-C/(mmol/L)	2.71±1.05	2.91±1.21	1.012	0.313
HDL-C/(mmol/L)	1.05±0.28	1.02±0.26	-0.488	0.626
Lp(a)/(mg/L)	151.0(73.0 ~ 246.5)	239.0(120.8 ~ 923.0)	3.199	0.001 <sup>1)</sup>
Glycosylated hemoglobin/ %	6.0(5.7 ~ 6.7)	6.4(6.1 ~ 6.8)	2.181	0.029 <sup>1)</sup>
NT-proBNP/(pg/mL) <sup>2)</sup>			13.104	0.001 <sup>1)</sup>
normal	230(86.2)	19(63.4)		
grey zone	21(7.8)	4(13.3)		
high	16(6.0)	7(2.3)		
LVEF<50%	9(3.4)	3(10.0)	3.057	0.208
E/A ratio<1	233(87.3)	26(86.7)	0.197	0.657
Drug therapy				
Aspirin	267(100.0)	30(100.0)	-	1.000
Clopidogrel	267(100.0)	30(100.0)	-	1.000
ACEI/ARB	149(55.8)	16(53.3)	0.067	0.796
β-blocker	118(44.2)	15(50.0)	0.368	0.544
CCB	125(46.8)	12(40.0)	0.504	0.478
Diuretics	43(16.1)	8(26.7)	2.115	0.146
LMWH <sup>3)</sup>	251(94.0)	28(93.3)	0.022	0.883
Statin intensity <sup>4)</sup>			9.757	0.008 <sup>1)</sup>
Moderate-intensity	257(96.3)	24(80.0)		
Low-intensity	8(3.0)	2(6.7)		
No statins	4(1.5)	4(13.3)		

LVEF: left ventricular ejection fraction; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; CCB: calcium channel blocker; LMWH: low molecular weight heparin. <sup>1)</sup>*P*<0.05. <sup>2)</sup> NT-proBNP was calculated using the following classification: "normal" was < 300 pg/mL; "grey zone" was 300-450 pg/mL for < 50 years, 300-900 pg/mL for 50-75 years and 300-1 800 pg/mL for > 75 years; "high" was > 450 pg/mL for <50 years, > 900 pg/mL for 50-75 years and >1 800 pg/mL for > 75 years. <sup>3)</sup> LMWH was only used within 3 days after PCI, not for long-term. <sup>4)</sup> Moderate-intensity statin therapy: atorvastatin 20 mg/d, rosuvastatin 10 mg/d. Low-intensity statin therapy: fluvastatin 40 mg/d, simvastatin 10 mg/d, pravastatin 20 mg/d.

表2 冠状动脉造影和经皮冠状动脉介入手术参数

Table 2 CAG and PCI parameters

[( $\bar{x} \pm s$ ), n (%)]

	non-MACE( <i>n</i> =267)	MACE( <i>n</i> =30)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i> value
Number of intervention vessels / <i>n</i>	1.37±0.57	1.50±0.68	1.189	0.235
Intervention vessel location				
LM	7(2.6)	0(0.0)	0.069	0.793
LAD	172(64.4)	18(60.0)	0.229	0.633
D1	6(2.2)	0(0.0)	0.688	0.407
LCX	79(29.6)	14(46.7)	3.657	0.056
OM	8(3.0)	1(3.3)	0.010	0.919
RCA	88(33.0)	11(36.7)	0.167	0.683
PDA	5(1.9)	0(0.0)	0.571	0.450
Number of stents / <i>n</i>	1.63±0.86	1.97±0.96	2.014	0.045 <sup>1)</sup>
Total stent length / mm	43.48±28.48	56.93±27.01	2.465	0.014 <sup>1)</sup>
Intraoperative complications	14(5.2)	1(3.3)	0.205	0.651
Post-procedural cTnI levels / (ng/mL)	1.52±5.84	3.62±6.27	1.851	0.065

LM: left main coronary artery; LAD: left anterior descending artery; D1: first diagonal branch; LCX: left circumflex artery; OM: obtuse marginal; RCA: right coronary artery; PDA: posterior descending artery; <sup>1)</sup>*P*<0.05.

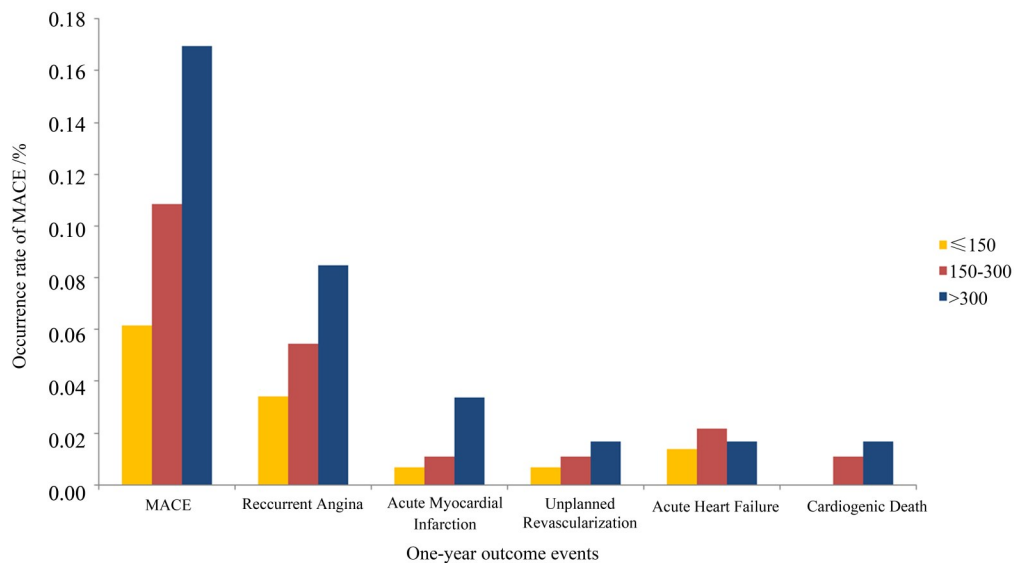


图1 不同Lp(a)水平的患者PCI术后1年MACE发生情况

Fig. 1 One-year outcomes in the patients with different Lp(a) levels

### 3 讨论

#### 3.1 主要发现

本研究发现,PCI术后CHD患者中不同Lp(a)水平与术后1年内发生MACE呈正相关,Lp(a)水平越高,患者PCI术后1年内MACE发生率越高,

Lp(a)可作为CHD患者PCI术后1年MACE发生率的独立预测因子。

#### 3.2 可能机制

在既往的研究中,Lp(a)确实可以作为心血管疾病的一个独立的、遗传的危险因素,Lp(a)水平的升高会增加心肌梗死的风险<sup>[6]</sup>,增加心血管死亡或

表3 Cox比例风险回归模型  
Table 3 Cox proportional hazard regression model

Variable	B	SE	Wald $\chi^2$	HR(95%CI)	P
Model 1					
Lp(a)/(mg/L)	0.564	0.113	25.005	1.76 (1.41, 2.19)	<0.001
Total stent length/mm	0.375	0.172	4.725	1.45 (1.04, 2.04)	0.030
Post procedural cTnI/(ng/mL)	0.338	0.115	8.552	1.40 (1.12, 1.76)	0.003
Diabetes	1.410	0.412	11.699	4.10 (1.83, 9.19)	0.001
NT-proBNP/(pg/mL)	0.607	0.221	7.516	1.84 (1.19, 2.83)	0.006
Model 2					
Lp(a)/(mg/L)	0.811	0.249	10.618	2.25(1.38,3.67)	0.001
Total stent length/mm	0.373	0.168	4.949	1.43(1.06,2.00)	0.026
Post procedural cTnI/(ng/mL)	0.366	0.119	9.441	1.44(1.14,1.83)	0.002
Diabetes	1.415	0.411	11.841	4.12(1.84,9.21)	0.001
NT-proBNP/(pg/mL)	0.592	0.218	7.375	1.81(1.18,2.77)	0.002

In model 1 Lp(a) was analyzed as a continuous variable and the result was expressed as HR per 1-SD increase; In model 2 Lp(a) was analyzed as a categorical variable using a cut-off value 3 00 mg/L.

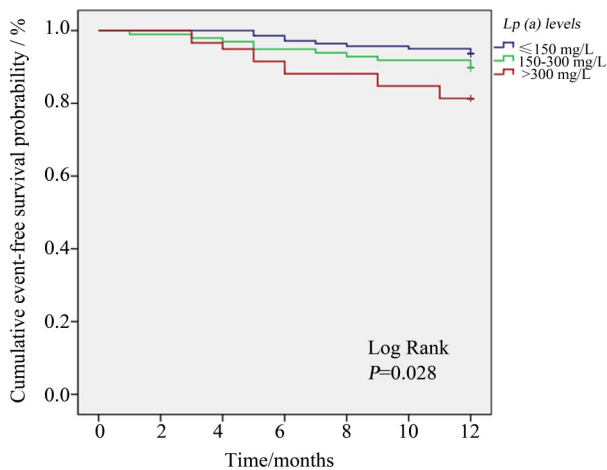


图2 不同Lp(a)水平CHD患者PCI术后1年内发生MACE的Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 2 Kaplan-Meier survival curves for MACE occurrence within 1 year after PCI among CHD patients with different Lp(a) levels

全因死亡的风险。但相对HDL-C、LDL-C等其他血脂指标而言,血浆Lp(a)水平是受遗传因素的影响,并且对生活方式的改变(例如饮食和运动)不敏感<sup>[7]</sup>。血浆Lp(a)水平在人群中呈正偏态分布,个体之间的差异可达1 000倍<sup>[8]</sup>。因此Lp(a)水平升高与健康个体ASCVD风险升高之间的相关性可能与基线LDL-C水平、性别、种族、年龄和家族史有关<sup>[9]</sup>。

同时Lp(a)升高也是接受他汀类药物治疗的ASCVD患者的残余危险因素<sup>[4]</sup>。Willeit<sup>[10]</sup>、Watts<sup>[11]</sup>

的研究中,使用他汀类药物的CHD患者中有10.4%的患者发生了MACE;基线水平和他汀类药物治疗后Lp(a)≥50 mg/dL的患者发生MACE的风险分别增加31%和43%。本实验也佐证了该结果。而有部分研究表明,他汀类药物治疗急性冠脉综合征患者的Lp(a)水平与MACE的发生无关<sup>[12]</sup>。

目前普遍认为Lp(a)对CHD主要病理生理作用是促进血栓形成和促进动脉粥样硬化。Lp(a)中的apo(a)和纤溶酶原之间具有结构相似性<sup>[13]</sup>,干扰纤溶酶原激活,从而抑制纤维蛋白溶解。Lp(a)还可以抑制组织因子途径抑制剂的凝血功能,增加血栓形成风险<sup>[14]</sup>。Lp(a)和apo(a)上存在促炎性因子氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPL)<sup>[15]</sup>,apo(a)作为OxPL的吸收体<sup>[16]</sup>,可以诱导单核细胞分泌炎性细胞因子<sup>[17]</sup>,分化成更多表达CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>受体的强促炎性单核细胞,而这种单核细胞的分布是心血管疾病的独立危险因素<sup>[18]</sup>。但我们既往的研究<sup>[19-20]</sup>显示apo(a)在CHD患者冠状动脉病变的发展中起保护作用,该发现与上述病理生理作用不完全相符。同时Borrelli<sup>[21]</sup>发现Lp(a)通过刺激内皮细胞表达粘附分子来破坏血管内皮屏障、刺激血管平滑肌细胞迁移和增殖,促进动脉粥样斑块的形成。因此Lp(a)被认为比LDL具有更强的促动脉粥样硬化性。

因此国际上认为在常规降LDL-C治疗的同时应注重降Lp(a)。降低Lp(a)至约65.7mg/dL方可有效降低ASCVD风险<sup>[22]</sup>,但Lp(a)的理想控制水平仍未明确。流行病学研究表明,Lp(a)>25 mg/dL

会增加健康人群发生 ASCVD 的风险,而 Lp(a) > 50 mg/dL 会增加 ASCVD 患者复发的风险<sup>[23]</sup>。欧洲动脉粥样硬化化学会<sup>[24]</sup>建议 ASCVD 患者的 Lp(a) 理想水平应 < 50 mg/dL, 而中国、美国和加拿大<sup>[25]</sup>则认为 Lp(a) < 30 mg/dL 会是理想的临界点。

有充分的循证依据表明,降低 CHD 患者 Lp(a) 水平可以有效减少其 MACE 的发生。但他汀类药物已被证明并不能降低,甚至会轻度升高 Lp(a) 水平<sup>[26]</sup>。最近的研究<sup>[27]</sup>表明,PCSK9 抑制剂可能通过双重机制降低 Lp(a): 单独使用时, Lp(a) 合成受抑制,而当与他汀类药物联合时, LDL 受体活性增强,加速 Lp(a) 分解代谢。同样临床试验表明, PCSK9 抑制剂可使 LDL-C 降低 50%~60%, Lp(a) 降低

25%~30%<sup>[28]</sup>。尽管如此,尚不清楚使用 PCSK9 抑制剂后 MACE 的减少是由于 Lp(a) 的降低,还是在他汀类药物治疗的基础上进一步降低 LDL-C 的缘故。

### 3.3 结论

综上所述,在 CHD 患者中,特别是在 PCI 术后的 CHD 患者的治疗中,由于 TC、TG、LDL-C 水平受到他汀类药物的影响,它们对于冠状动脉病变严重程度及主要不良心血管事件的预测能力将下降,所以我们需要通过观察 Lp(a) 的水平,重新评估 CHD 患者 PCI 术后发生 MACE 的风险,并同时控制 Lp(a) 的水平作为我们降脂治疗的重要内容。

### 参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2019》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(5): 401-410.  
The writing committee of the report on cardiovascular health and diseases in China. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2019 [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2020, 25(5): 401-410.
- [2] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein (a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(6): 692-711.
- [3] Erqou S, Kaptoge S, Perry P, et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. JAMA, 2009, 302(4): 412-423.
- [4] Nordestgaard B, Chapman M, Ray K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status [J]. Eur Heart J, 2010, 31(23): 2844-2853.
- [5] Le BA. Lipoprotein (a) is an independent predictor of CVD [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(12): 727.
- [6] Kamstrup P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Extreme lipoprotein (a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the copenhagen city heart study [J]. Circulation, 2008, 117(2): 176-184.
- [7] Rawther T, Biology Tabet F., pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 131: 1-11.
- [8] Crawford D, Peng Z, Cheng J, et al. LPA and PLG sequence variation and kringle IV-2 copy number in two populations [J]. Hum Hered, 2008, 66(4): 199-209.
- [9] Wu M, Xu K, Guo Y, et al. Lipoprotein (a) and atherosclerotic cardiovascular disease: current understanding and future perspectives. Cardiovascular drugs and therapy [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(6): 739-748.
- [10] Willeit P, Ridker P, Nestel P, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein (a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials [J]. Lancet, 2018, 392(10155): 1311-1320.
- [11] Watts G, Boffa M. Lipoprotein (a): lodestar for future clinical trials [J]. Lancet, 2018, 392 (10155): 1281-1282.
- [12] Schwartz G, Ballantyne C, Barter P, et al. Association of lipoprotein (a) with risk of recurrent ischemic events following acute coronary syndrome: analysis of the dal-outcomes randomized clinical trial [J]. JAMA cardiology, 2018, 3(2): 164-168.
- [13] McLean J, Tomlinson J, Kuang W, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen [J]. Nature, 1987, 330 (6144): 132-137.
- [14] Caplice N, Panetta C, Peterson T, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis [J]. Blood, 2001, 98(10): 2980-2987.
- [15] Dangas G, Mehran R, Harpel P, et al. Lipoprotein

- (a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(7): 2035-2042.
- [16] Boffa M, Koschinsky M. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein (a) and cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16 (5) : 305-318.
- [17] Vander VF, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans[J]. *Circulation*, 2016, 134(8): 611-624.
- [18] Rogacev K, Cremers B, Zawada A, et al. CD14++ CD16+ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16):1512-1520.
- [19] 黄卓山, 钟钧琳, 罗艳婷, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 LDL-C/HDL-C 比值与冠脉病变严重程度 的相关性[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(2): 303-308.  
Huang ZS, Zhong JL, Luo YT, et al. Correlation between LDL-C/HDL-C ratio and the severity of coronary artery lesion in patients with coronary heart disease [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2018, 39 (2): 303-308.
- [20] 汤磊乐, 黄卓山, 郑坚锐, 等. 载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B100 在冠脉病变进展中的作用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2017, 38(3): 395-400.  
Tang LL, Huang ZS, Zheng JR, et al. Effects of APOA1 and APOB100 on progression of coronary artery lesion[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2017, 38(3): 395-400.
- [21] Borrelli M, Youssef A, Boffa M, et al. New frontiers in lp (a) -targeted therapies [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(3): 212-225.
- [22] Lamina C, Kronenberg F. Estimation of the required lipoprotein(a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a mendelian randomization analysis [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(6):575-579.
- [23] Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand K, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein (a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (2) : 177-192.
- [24] Catapano A, Graham I, De BG, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [25] Anderson T, Grégoire J, Pearson G, et al. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(11):1263-1282.
- [26] Ramires J, Mansur A, Solimene M, et al. Effect of gemfibrozil versus lovastatin on increased serum lipoprotein (a) levels of patients with hypercholesterolemia[J]. *Int J Cardiol*, 1995, 48(2): 115-120.
- [27] Watts G, Chan D, Somaratne R, et al. Controlled study of the effect of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibition with evolocumab on lipoprotein (a) particle kinetics [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (27): 2577-2585.
- [28] Raal F, Giugliano R, Sabatine M, et al. Reduction in lipoprotein (a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(13): 1278-1288.

(编辑 孙慧兰)