

小而密低密度脂蛋白与冠状动脉粥样硬化相关性研究进展



台润东,黄淑田,马娇婷,台鸣娟,葛捷丽,姚冰琪

摘要:综述冠状动脉粥样硬化机制及小而密低密度脂蛋白胆固醇的来源、药物控制以及在动脉粥样硬化过程中的致病机制,以期冠心病病人血脂控制、延缓斑块逆转提供理论依据。

关键词:冠心病;动脉粥样硬化;小而密低密度脂蛋白;综述

doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.11.012

随着人们生活水平的提高,冠心病(coronary heart disease, CHD)发病率逐年升高。控制低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平是目前临床治疗 CHD 的主要措施之一。越来越多的研究证实,小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)作为 LDL-C 的亚组分之一,相比较 LDL-C,由于 sdLDL-C 的自身特性,其更易导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),成为影响 CHD 的独立危险因素。本研究对 sdLDL-C 与 CHD 的相关性综述。

1 sdLDL-C 的来源

超速离心法和梯度凝胶电泳法广泛用于 LDL-C 的分析。这些方法把 LDL-C 颗粒分为 3 个或 4 个亚类,包括大低密度脂蛋白(LDL-C I)、中低密度脂蛋白(LDL-C II)、小低密度脂蛋白(LDL-C III),有一些研究还包括极小低密度脂蛋白(LDL-C IV)^[1], LDL-C III 和 LDL-C IV 被称为 sdLDL-C。在一项针对健康人和高三酰甘油血症病人的研究中发现,当血清三酰甘油(TG)水平正常时,肝脏主要分泌富含载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 的脂蛋白(VLDL-C),这些 VLDL-C 被迅速从循环中清除;然而,在高甘油三酯血症中,肝脏分泌的脂蛋白含有更高的 ApoC-III 和 TG,这种脂蛋白循环时间更长,并被转化为 sdLDL-C。可见机体对 sdLDL-C 产生的调节取决于当前的代谢状态^[2]。

2 sdLDL-C 致 AS 机制

AS 的过程大致包括内皮细胞损伤、脂质沉积、灶状纤维化、粥样斑块形成。sdLDL-C 粒子有更小的脂/蛋白质比值,小粒径有利于穿过动脉内皮;高含量

的 ApoCIII 促进 sdLDL-C 能与动脉壁基质中的硫酸软骨素蛋白多糖静电结合,从而加速纤维斑块形成;由于 ApoB100 构象的改变, sdLDL-C 与肝细胞表面 LDL-C 受体亲和力减弱而其余结合位点(非受体)亲和力增强,导致难以被代谢,长时间停留在血清中;与其余结合位点(非受体)亲和力升高,使 sdLDL-C 不仅容易被氧化修饰成胆固醇酯和磷脂的过氧化物,而且容易被糖基化修饰,从而趋化巨噬细胞和(或)平滑肌细胞吞噬氧化修饰的 sdLDL-C,形成泡沫细胞^[3-5]。因此, sdLDL-C 由于自身特性,在促进 AS 形成的每个阶段几乎都比 LDL-C 更为活跃。

3 sdLDL-C 与 CHD

3.1 sdLDL-C 更易致粥样硬化 大量国内外研究证明,作为 LDL-C 亚组之一的 sdLDL-C 是 CHD 的危险因素。Balling 等^[6]首次采用 Denka seiken 试验方法对 38 322 例个体的血清 sdLDL-C 进行前瞻性研究,得出高 sdLDL-C 浓度会增加心肌梗死和 AS 性心血管疾病的风险。sdLDL-C 甚至在早期 AS 中发挥作用, Koba 等^[7]测定了 571 例 CHD 病人和 263 例对照者的 LDL-C 平均粒径,证明血管痉挛性心绞痛病人与对照组相比, LDL-C 颗粒明显减小,表明 sdLDL-C 可能涉及早期的 AS 改变和/或血管应激。

3.2 sdLDL-C 与颈动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, CA-IMT) CA-IMT 增加被认为是 AS 的早期表现,可预测心脑血管疾病^[8]。刘广彬等^[9]通过 Lipoprint 脂蛋白分类系统,把 LDL-C 细分为 LDL-C1~LDL-C7, LDL-C3~LDL-C7 被称为 sdLDL-C,与 LDL-C 相比, sdLDL-C 与 CA-IMT 有更显著的相关性, sdLDL-C 及其亚组是更为重要的致 AS 因素。孟宪涛等^[10]发现 CA-IMT 增厚组血清 sdLDL-C 高于对照组($P < 0.01$),且增厚组 sdLDL-C 水平与 CA-IMT 呈正相关($P < 0.001$)。Aoki 等^[11]通过颈动脉超声检查 97 例病人发现, CA-IMT 与 sdLDL-C 呈正相关,但与 LDL-C 无相关性。

3.3 sdLDL-C 与不良事件 Sakai 等^[4]研究发现,在具有稳定 CHD 的老年病人中, sdLDL-C 水平升高与主

作者单位 山西医科大学第二临床医学院(太原 030001)

通讯作者 黄淑田, E-mail: huangshutian9@126.com

引用信息 台润东,黄淑田,马娇婷,等.小而密低密度脂蛋白与冠状动脉粥样硬化相关性研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(11):1841-1843;1847.

要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)复发有相关性,而且在所有脂质生物标志物中,只有 sdLDL-C 在使用他汀类药物治疗的病人中与 MACE 独立相关。一项对 353 例急性心肌梗死(AMI)经皮冠状动脉介入术(PCI)后病人的随访显示,血清 sdLDL-C ≥ 0.78 mmol/L 病人的不良心血管事件发生率增加($P = 0.035$)^[12]。可见,血清 sdLDL-C 水平不仅提示 CHD 病人冠状动脉硬化程度,还很好地反映了 CHD、冠状动脉介入术(PCI)病人发生 MACE 的可能性。

3.4 sdLDL-C 与 CHD 严重程度

3.4.1 病理方面 Gensini 评分反映冠状动脉狭窄程度及疾病严重程度。Kwon 等^[13]报道 Gensini 评分体现 CHD 程度与 LDL-C 颗粒大小有相关性,LDL-C 平均粒径与 Gensini 评分呈负相关($r = -0.188, P < 0.001$);以 sdLDL-C 为代表的 B 型 LDL-C 的 Gensini 评分高于颗粒较大的 A 型 LDL-C($P < 0.001$)。张小刚等^[14]研究发现 sdLDL-C 是 CHD 重要的预测因子,CHD 组比对照组血清 LDL-C 颗粒更小、sdLDL-C 浓度比例更高;且在 CHD 病人中,多支病变组比单支病变组血清 LDL-C 颗粒更小、sdLDL-C 浓度比例更高。从病变支数、Gensini 评分两个角度分析,均能看到 sdLDL-C 与冠状动脉病变程度呈正相关。

3.4.2 临床方面 翟菊萍等^[15]对 105 例入院病人按中华医学会心血管分会诊断标准分为稳定型心绞痛(SAP)、不稳定型心绞痛(UAP)、AMI 病人,研究发现 SAP 组、UAP 组和 AMI 组血清 sdLDL-C 水平均明显高于对照组($P < 0.05$),但 SAP 组、UAP 组和 AMI 组血清 sdLDL-C 水平比较差异无统计学意义;SAP 组血清 sdLDL-C 与 Gensini 评分无相关性,UAP、AMI 组血清 sdLDL-C 与 Gensini 评分呈正相关。Koba 等^[7]研究发现在 SAP、AMI、血管痉挛性心绞痛病人之间 sdLDL-C 比较差异无统计学意义。胡兵等^[16]研究 102 例 CHD 病人血清检查结果显示,UAP 组及 AMI 组血清 sdLDL-C 水平高于 SAP 组,且 AMI 组高于 UAP 组。肖洋洋等^[17]Meta 分析(总 CHD 病人 1 571 例,SAP 病人 854 例,UAP 病人 717 例)得出结论,UAP 病人血清 sdLDL-C 水平高于 SAP 病人。

sdLDL-C 与冠状动脉粥样硬化程度呈正相关,但 sdLDL-C 与临床表现的关系尚有分歧,可能和 CHD 病人临床症状、病理不完全一致有关。

4 sdLDL-C 的药物治疗

4.1 胆固醇合成抑制剂 他汀类药物是 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)抑制剂,是胆固醇

抑制剂的代表药物。一项对 91 例 CHD 病人为期两年的前瞻性研究发现,他汀类药物可明显减少 AMI 的发生^[18]。Kucera 等^[19]对行阿托伐他汀治疗的高胆固醇血症病人随访 3 个月后发现,TC、TG、LDL-C、sdLDL-C、apoB 均明显降低,而且阿托伐他汀在治疗时促进 sdLDL-C 转变为更大、更轻的颗粒。对于代谢综合征病人和 2 型糖尿病病人,他汀类药物或 HMG-CoA 抑制剂是降低 LDL-C 相关心血管风险的一线药物,并将所有 LDL-C 亚类(包括 sdLDL-C)水平降低 30% 或更多^[20-24]。一项对 4 191 例拟行 PCI 术的急性冠脉综合征(ACS)病人的多中心研究发现,阿托伐他汀在 30 d 内降低了 MACE 的发生率,其中 ST 段抬高型心肌梗死病人更为显著^[25]。

4.2 胆固醇吸收抑制剂 依折麦布主要用于他汀治疗时的附加治疗。有研究发现,更高剂量他汀药物可以降低血清 sdLDL-C 水平^[26],而小剂量依折麦布联合小剂量他汀类药物治疗时,可达到高剂量他汀类药物同样的治疗效果^[27]。有临床研究表明,使用依折麦布治疗 4 周后可降低病人 sdLDL-C 水平,且没有影响有益脂肪酸的吸收^[28]。ACS 病人使用依折麦布联合辛伐他汀治疗后,可降低中高危 ACS 病人心脑血管事件风险,因此,依折麦布可用于 CHD 的二级预防^[29]。

4.3 PCSK9 抑制剂 自 2003 年发现 PCSK9 以来,便引起了科学界和制药公司的关注。有研究表明,非糖尿病病人血清 PCSK9 与 sdLDL-C 呈正相关^[30]。普遍认为,PCSK9 由肝脏分泌到血清中,将低密度脂蛋白受体(LDL-C-R)结合到肝细胞表面,下调 LDL-C-R 从而削弱机体对 LDL-C 的清除^[31-32]。但一项孟德尔随机研究提出,心肌梗死病人 PCSK9 相关位点变异与 LDL-C 升高相关性仅排第 10 位,在同指标中 PCSK9 位点变异对心肌梗死风险影响程度排第 3 位^[33]。可见,PCSK9 与心肌梗死的关系可能更为复杂(不仅局限于 LDL-C 受体方面)。

PCSK9 对巨噬细胞有促炎作用,使其释放炎症因子,诱导平滑肌细胞(SMC)增殖、迁移促进 AS。同时巨噬细胞产生基质金属蛋白酶类(MMPS),MMPS 对细胞外基质有降解作用,导致斑块不稳定^[34]。

国外一项对 4 465 例病人为期 1 年的研究发现,PCSK9 单克隆抗体联合他汀类药物治疗,比单用他汀类药物更能降低心血管事件的风险^[35]。目前 PCSK9 在 ACS 急性期的安全性和有效性仍缺乏理论支持,在 ACS 早期应用获益和风险在临床上需要更多的研究。

他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂和 PCSK9 抑制剂可以有效控制血清 sdLDL-C 水平,并延缓 CHD 病人

动脉斑块进展。

5 展 望

机体的代谢状态影响着血清 sdLDL-C 的水平,由于 sdLDL-C 自身特性,使其较 LDL-C 更易引起 AS,成为 CHD 的独立预测因子。sdLDL-C 在疾病的早期就可以提示 CHD、AS 的发生以及 CHD 病人 PCI 术后的预后情况,且 sdLDL-C 从病理方面可以体现 AS 斑块严重程度,但 SAP、UAP 及 AMI 病人之间血清 sdLDL-C 水平差异暂无定论,有待更深入的研究。他汀类药物、依折麦布以及 PCSK9 抑制剂均可以降低 sdLDL-C 水平,并被证实可以有效降低心血管疾病风险。但 sdLDL-C 的安全范围还有待未来进行更多的大型干预研究以确定 sdLDL-C 的安全水平,以便更加精准有效地识别、管理和治疗 CHD 人群。

参考文献:

- [1] BERNEIS K,JEANNERET C,MUSER J,et al .Low-density lipoprotein size and subclasses are markers of clinically apparent and non-apparent atherosclerosis in type 2 diabetes[J].Metabolism,2005,54(2):227-234.
- [2] ZHENG C Y,KHOO C,FURTADO J,et al .Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype[J].Circulation,2010,121(15):1722-1734.
- [3] LI G,WU H K,WU X W,et al .Small dense low density lipoprotein-cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period[J].Lipids Health Dis,2018,17(1):27.
- [4] SAKAI K,KOBA S,NAKAMURA Y,et al .Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J].Geriatr Gerontol Int,2018,18(6):965-972.
- [5] BORÉN J,CHAPMAN M J,KRAUSS R M,et al .Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease:pathophysiological,genetic,and therapeutic insights:a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J].European Heart Journal,2020,41(24):2313-2330.
- [6] BALLING M,NORDESTGAARD B G,LANGSTED A,et al .Small dense low-density lipoprotein cholesterol predicts atherosclerotic cardiovascular disease in the copenhagen general population study[J].Journal of the American College of Cardiology,2020,75(22):2873-2875.
- [7] KOBA S,HIRANO T,KONDO T,et al .Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease[J].Am Heart J,2002,144(6):1026-1035.
- [8] 王智斌,张倩.缬沙坦联合瑞舒伐他汀对老年高血压患者血压、血脂及 IMT 的影响[J].临床医学研究与实践,2020,5(31):91-93.
- [9] 刘广彬,夏光伟,龚开政,等.成人低密度脂蛋白亚型与颈动脉内膜中膜厚度的关系[J].中国动脉硬化杂志,2018,26(11):1154-1158.
- [10] 孟宪涛,郭占军.血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸与颈总动脉内膜中膜厚度的相关性研究[J].检验医学与临床,2019,16(21):3135-3137;3140.

- [11] AOKI T,YAGI H,SUMINO H,et al .Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects[J].Clinica Chimica Acta;International Journal of Clinical Chemistry,2015,442:110-114.
- [12] 马磊,黄凯,吴翔宇,等.小而密低密度脂蛋白与急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后预后的关系[J].中国医药,2020,15(4):504-507.
- [13] KWON S W,YOON S J,KANG T S,et al .Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome[J].Yonsei Med J,2006,47(3):405-414.
- [14] 张小刚,边云飞,梁斌,等.低密度脂蛋白颗粒大小及 sd-LDL 浓度比与冠状动脉病变严重程度相关性研究[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(4):399-403.
- [15] 翟菊萍,黄惠芳,顾国浩,等.小而密低密度脂蛋白与冠心病的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2011,21(27):3376-3379.
- [16] 胡兵,艾买提江·克日木,王学涵.老年冠心病患者血清 sdLDL、常见血脂指标的检测及临床意义[J].临床医学研究与实践,2020,5(1):113-114.
- [17] 肖洋洋,李宝绚,陈柳燕,等.中国人群 sdLDL-C 水平与冠心病心绞痛相关性的 Meta 分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(7):799-802.
- [18] KUSZNIR V B,JOSÉ G R.The role of statins in cardioembolic stroke[J].Journal of Clinical Neuroscience,2020,72:174-179.
- [19] KUCERA M,ORAVEC S,HIRNEROVA E,et al .Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity:a pilot study[J].Angiology,2014,65(9):794-799.
- [20] GOLDSTEIN J L,BROWN M S.A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins[J].Cell,2015,161(1):161-172.
- [21] GRUNDY S M,STONE N J,BAILEY A L,et al .2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J].Journal of the American College of Cardiology,2019,73(24):e285-e350.
- [22] MACH F,BAIGENT C,CATAPANO A L,et al .2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk[J].European Heart Journal,2020,41(1):111-188.
- [23] CHAPMAN M J,ORSONI A,ROBILLARD P,et al .Duality of statin action on lipoprotein subpopulations in the mixed dyslipidemia of metabolic syndrome:quantity vs quality over time and implication of CETP[J].J Clin Lipidol,2018,12(3):784-800;e4.
- [24] GUERIN M,LASSEL T S,LE GOFF W,et al .Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia:preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles[J].Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,2000,20(1):189-197.
- [25] LOPES R D,DE BARROS E ,DE ANDRADE J I,et al .Timing of loading dose of atorvastatin in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes:insights from the SECURE-PCI randomized clinical trial[J].JAMA Cardiol,2018,3(11):1113-1118.
- [26] NISHIKIDO T,OYAMA J I,KEIDA T,et al .High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and MDA-LDL: the standard versus high-dose therapy with Rosuvastatin for lipid lowering(SARD) trial[J].J Cardiol,2016,67(4):340-346.
- [27] FLORENTIN M,LIBEROPOULOS E N,MOUTZOURI E,et al .The effect of simvastatin alone versus simvastatin plus ezetimibe on the concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol in subjects with primary hypercholesterolemia[J].Curr Med Res Opin,2011,27(3):685-692.

(下转第 1847 页)

氧、减轻心脏后负荷的作用;降香具有抗炎、抗氧化、抗血小板聚集等功能^[16-17]。本研究比较两组用药安全性结果,联合治疗不会增加不良反应发生率,这可能与芪参益气滴丸为纯中药材精制而成,本身毒副作用较小有关^[18]。

本研究尚存在以下不足:样本量减少,可能存在选择性偏倚情况,今后将开展大样本、多中心临床研究;HFPEF 的发病机制多样,本研究仅针对心室重构、氧化应激进行中西医干预,今后将逐渐针对神经内分泌激活、炎性损伤等途径实施干预,从而证实中西医可通过多靶点取得疗效。

综上所述,芪参益气滴丸联合比索洛尔治疗 HFPEF,疗效确切,可有效减轻机体氧化应激反应,缓解心室重构,且用药安全性较好,临床应用价值较高。

参考文献:

- [1] MUTLUER F O, CANPOLAT U, YAP S C. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy entails more than only systolic left ventricular dysfunction[J]. *Heart*, 2020, 106(2): 164.
- [2] 张琮. 比索洛尔联合常规综合治疗对左心室射血分数保留的心力衰竭患者心功能及神经内分泌因子的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12): 2900-2902.
- [3] MCDIARMID A K, SWOBODA P P, ERHAYIEM B, et al. Myocardial effects of aldosterone antagonism in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(1): e011521.
- [4] 侯建伟, 杨静. 芪参益气滴丸联合比索洛尔对糖尿病合并左心室射血分数保留性心力衰竭患者氧化应激及心脏重构的影响研究——附 60 例临床资料[J]. *江苏中医药*, 2019, 51(10): 26-28.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [6] 甄宇治. 比索洛尔联合曲美他嗪治疗左心室射血分数保留的心力衰竭的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(19): 1735-1737; 1741.
- [7] SHAH A M, CIKES M, PRASAD N, et al. Echocardiographic features

of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(23): 2858-2873.

- [8] SILVERMAN D N, PLANTE T B, INFELD M, et al. Association of β -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: a secondary analysis of the TOPCAT trial[J]. *JAMA Net Open*, 2019, 2(12): e1916598.
- [9] 王洁好, 华琦. 左心室射血分数保留的心力衰竭研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(7): 766-769.
- [10] JUNI R P, KUSTER D W D, GOEBEL M, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(5): 575-591.
- [11] 夏健宁, 彭哲. 中医分期治疗心力衰竭的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(17): 2123-2125.
- [12] 周妙, 朱永宏, 冯志刚, 等. 芪参益气滴丸对 DeBakey III 型主动脉夹层术后患者血管炎性反应的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(6): 976-981.
- [13] APOSTOLOVIC S, STANOJEVIC D, LAINSCAK M. Regional differences among female patients with heart failure from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in ELDERly (CIBIS-ELD)[J]. *Cardiol J*, 2014, 21(3): 265-272.
- [14] 胡武明, 施振华, 叶士勇, 等. 芪参益气滴丸通过 TRPC1/STIM1 通路调节 Ca^{2+} 稳态发挥抗动脉粥样硬化作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(4): 686-691.
- [15] 王琦, 吴赛珠, 徐嫵, 等. 老年男性慢性心力衰竭患者血浆睾酮与心室重构和氧化应激的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(4): 340-342.
- [16] 张萍, 张广金, 张虹, 等. 芪参益气滴丸治疗心肌桥伴心绞痛患者的有效性研究[J]. *天津中医药*, 2016, 33(4): 208-212.
- [17] 赵云, 陈晓瑞. 芪参益气滴丸对老年急性心肌梗死患者超敏 C 反应蛋白和心脏功能的影响[J]. *重庆医学*, 2016, 45(10): 1379-1380.
- [18] 王星, 陈康寅, 贾忠伟, 等. 芪参益气滴丸对慢性心力衰竭患者的临床疗效分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(21): 4089-4092.

(收稿日期: 2020-02-25)

(本文编辑 王雅洁)

(上接第 1843 页)

- [28] KUBO M, MIYOSHI T, KIMURA T, et al. Add-on ezetimibe reduces small dense low-density lipoprotein cholesterol levels without affecting absorption of eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease: a pilot study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(5): 387-392.
- [29] BOHULA E A, MORROW D A, GIUGLIANO R P, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 69(8): 911-921.
- [30] LIU Y, WANG X, HAN J, et al. PCSK9 positively correlates with plasma sdLDL in community-dwelling population but not in diabetic participants after confounder adjustment[J]. *Medicine*, 2019, 98(14): e15062.
- [31] SEIDAH N G, AWAN Z, CHRÉTIEN M, et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health[J]. *Circulation Research*, 2014, 114(6): 1022-1036.

- [32] RASHID S, CURTIS D E, GARUTI R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking PCSK9[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(15): 5374-5379.
- [33] VOIGHT B F, PELOSO G M, ORHO-MELANDER M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study[J]. *Lancet (London, England)*, 2012, 380(9841): 572-580.
- [34] LENGLET S, MACH F, MONTECUCCO F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 659282.
- [35] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(16): 1500-1509.

(收稿日期: 2020-12-19)

(本文编辑 王雅洁)