

瑞舒伐他汀钙联合烟酸治疗对合并高脂蛋白 a 血症的急性冠脉综合征患者内皮功能的影响

白 静,王孟军,周 慧,陈 静,杨 波
(武汉大学人民医院心内科,武汉 430060)

摘要:目的 观察在合并高脂蛋白 a 血症的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中瑞舒伐他汀钙联合烟酸治疗对其内皮功能的影响。**方法** 入选合并高脂蛋白 a 血症的 ACS 患者共 60 例,分为瑞舒伐他汀钙治疗组及瑞舒伐他汀加烟酸缓释片联合治疗组,同期非冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者作为对照组。观察治疗前、治疗后 4 周及 6 个月血脂、脂联素(adiponectin, APN)、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)及血流介导的内皮依赖性舒张功能(flow-mediated endothelium-dependent relaxation function, FMD)的变化。**结果** 他汀组和联合治疗组各临床指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。APN 及 EPCs 在对照组均显著高于 ACS 患者,差异有统计学意义($P<0.01$)。他汀组治疗 4 周后血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度均有明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度治疗 6 个月后有显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$);三酰甘油(TG)、脂蛋白 a [LP(a)]浓度在 6 个月的治疗中未见明显改变。联合治疗组血清三酰甘油、脂蛋白 a 浓度 6 个月后有显著下降,差异有统计学意义;其 FMD 在治疗 4 周时较他汀组有显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$);6 个月后升高更明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。他汀组治疗 6 个月后 APN 及 EPCs 有显著升高,联合治疗组治疗 6 个月后 APN 及 EPCs 均较他汀组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见与用药有关的严重不良反应发生,联合治疗组有 10 例在用药早期出现面色潮红,伴有皮肤瘙痒,4 周后症状消失。**结论** 对低高密度脂蛋白胆固醇浓度及高脂蛋白 a 的高危 ACS 患者,联用他汀类药物及烟酸缓释制剂是合理的。

关键词: 冠状动脉疾病;瑞舒伐他汀钙;烟酸;脂联素;内皮祖细胞

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1007-9688(2015)03-0273-05

Endothelial function changes in patients with hyperlipoproteinemia and acute coronary syndrome treated by rosuvastatin calcium combined with nicotinic acid

BAI Jing, WANG Meng-jun, ZHOU Hui, CHEN Jing, YANG Bo

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Objectives To observe the endothelial function changes in patients with hyperlipoproteinemia and acute coronary syndrome treated by rosuvastatin calcium combined with nicotinic acid. **Methods** Totally 60 patients with hyperlipoproteinemia and acute coronary syndrome were enrolled. They were divided into rosuvastatin calcium group and rosuvastatin calcium plus nicotinic acid group. Meanwhile, patients without coronary heart disease were set to control group. Blood lipids, adiponectin (APN), endothelial progenitor cells (EPCs) and flow-mediated endothelium-dependent relaxation function (FMD) were recorded before and 4 weeks, 6 months after treatment respectively. **Results** Clinical indicators in statin and combination therapy groups were not significantly different ($P>0.05$). APN and EPCs in patients without coronary heart disease were significantly higher than those in patients with ACS ($P<0.01$). In statin group, serum concentrations of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) significantly decreased after 4 weeks' treatment ($P<0.05$), and serum concentration of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) significantly improved 6 months after treatment ($P<0.05$), but serum concentrations of triglycerides (TG) and lipoprotein a [LP(a)] did not change obviously after 6 months' treatment. In combination therapy group, serum concentrations of TG and LP(a) significantly decreased in 6 months, FMD significantly increased compared with that in statin group in 4 weeks ($P<0.05$) and increased more obviously in 6 months ($P<0.01$). APN and EPCs of patients in statin group significantly

increased in 6 months, and they were even higher in combination therapy group in 6 months ($P < 0.05$). There were no serious drug-related adverse events in both groups. Flushing and itching occurred in 10 patients of combination therapy group at the early stage, but the symptoms disappeared in 4 weeks. **Conclusions** It is reasonable to use statins combined with nicotinic acid in high-risk ACS patients with low HDL-C and high LP(a).

Key words: coronary artery disease; rosuvastatin calcium; nicotinic acid; adiponectin; endothelial progenitor cells

他汀类药物对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的调脂、抗炎、保护内皮、稳定斑块等多重作用是毋庸置疑的,特别是瑞舒伐他汀钙强力降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度,并能升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)浓度,在临床有较大优势,但他汀类药物对降低脂蛋白[lipoprotein a, (Lp)a]的作用不大。Lp(a)作为动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素已得到公认^[1],且在绝经后女性中危害更大^[2]。虽然美国心脏病学会(ACC)发布HPS2-THRIVE的最终研究结果显示,缓释烟酸与他汀类药物联合在LDL-C浓度控制良好的患者没有显著减少其主要血管事件的风险,但在合并高Lp(a)的ACS患者中,两者联用是否有益尚未可知。本研究希望了解瑞舒伐他汀钙联合烟酸对高Lp(a)的ACS患者内皮功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选 2013 年 1 月至 2013 年 6 月于武汉大学人民医院住院治疗的 ACS 患者 60 例,男 35 例,女 25 例,年龄(63±11)岁。其中急性心肌梗死患者 21 例,不稳定型心绞痛患者 39 例,发病至入院时间均<24 h。

入选标准:(1)急性心肌梗死诊断标准符合世界卫生组织(WHO)标准,即持续典型的胸痛 30 min 以上,有典型心电图动态改变,心肌酶动态变化。具有以上任何 2 项即确诊。(2)不稳定型心绞痛诊断标准符合 2012 年中华医学会心血管病学分会的“非 ST 段抬高 ACS 诊断和治疗指南”^[3]。(3)Lp(a)≥300 mg/dL。

排除标准:(1)严重慢性心力衰竭,纽约心脏协会(NYHA)心功能分级Ⅲ或Ⅳ级;(2)肝、肾功能不全;(3)合并感染;(4)肿瘤;(5)发病前 8 周内服用调脂药物或抗氧化剂;(6)长 Q-T 间期;(7)高尿酸血症、胃溃疡;(8)纯家族高胆固醇血症;(9)有他汀类药物及烟酸治疗禁忌证患者;

(10)1 年内应用糖皮质激素(包括全身、外用、关节内、吸入),使用雄激素、雌激素、黄体酮、香豆素类、肝素,以及其他影响他汀类药物及烟酸代谢的药物超过 3 个月的患者;(11)研究者认为其他不适合参加本研究的患者。所有患者均通过武汉大学人民医院伦理委员会允许,签署知情同意书。

1.2 实验设计

将入选的 ACS 患者按随机数字表法随机分为瑞舒伐他汀钙(可定,阿斯利康公司 10 mg/片)治疗组 30 例,瑞舒伐他汀钙加烟酸缓释片(北京赛科药业公司,500 mg/片)联合治疗组 30 例。同时,纳入 30 例同期收住我科,经冠状动脉造影及运动平板证实的非冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者作为对照组。入选后第二天开始服药,他汀组在常规治疗基础上于晚饭后 30 min 服用瑞舒伐他汀钙 10 mg/d;联合治疗组在常规治疗基础上于早饭后 30 min 加服烟酸缓释片 500 mg/d,服用 4 周后复查谷丙转氨酶及肌酸磷酸激酶,若未超过正常上限,则加大烟酸缓释片剂量 1.0 g/d。

1.3 测量指标

在入院次日空腹静脉抽血及测定肱动脉血管内皮功能。于治疗前、治疗后 4 周及 6 个月分别检测血脂及相关指标、脂联素(adiponectin, APN)及内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPCs)水平,从而了解血管内皮功能变化情况。酶联免疫吸附试验(ELISA)法测血浆 APN 浓度:肝素化的静脉血离心后收集上层血浆,用夹心法酶联免疫吸附试验试剂盒检测血浆 APN 浓度。流式细胞仪检测 EPCs 水平:抽取新鲜的肝素锂抗凝外周空腹静脉血标本,取 100 μL 全血至离心管中,加 10 μL 的 CD34 抗体及 10 μL 的 CD309 单克隆抗体,以同型抗体作对照,室温避光保存 30 min;加 2 mL 溶血素,室温避光放置 5~10 min;以 1 500 r/min 离心 5 min,流式细胞仪上机检测。血管内皮功能检测^[4]:所有受试者在入院次日上午空腹,使用扩血管药物之前检测肱动脉血管内皮功能。血流介导的内皮依赖性舒张功能(flow-mediated endothelium-dependent

relaxation function, FMD) = (D₁-D₀)/D₀×100% (D₁: 反应性充血后内径, D₀: 肱动脉基础内径)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间的均值比较采用 *t* 检验。计数资料以率表示, 采用卡方检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基本临床资料比较

3 组在年龄、性别、体质量指数、吸烟、原发性高血压(高血压)、糖尿病、血脂等方面比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。ACS 患者血清 FMD 显著低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.001)。他汀组和联合治疗组各临床指标比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。APN 及 EPCs 在对照组均显著高于 ACS 患者, 差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。3 组上述数据比较, 详见表 1 和表 2。3 组血压比较, 差异无统计学意义 [135/85 mm Hg vs. 138/88 mm Hg vs. 130/83 mm Hg, *P* > 0.05; 1 mm Hg = 0.133 kPa]。

表 1 3 组计数基线资料比较 [n=30, n(%)]

项目	他汀组	联合治疗组	对照组
男性	18 (60.0)	20 (66.7)	16 (53.3)
吸烟	13 (43.3)	14 (46.7)	13 (43.3)
急性心肌梗死	13 (43.3)	11 (36.7)	0
高血压	17 (56.7)	18 (60.0)	20 (66.7)
2型糖尿病	7 (23.3)	9 (30.0)	6 (20.0)

2.2 他汀治疗组和联合治疗组血脂及血管内皮功能比较

他汀治疗组治疗 4 周后血清总胆固醇、LDL-C 浓度均有明显下降, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗 6 个月后均继续下降, 差异有统计学意义 (*P* <

表 2 3 组计量基线资料比较 [n=30, $\bar{x} \pm s$]

项目	他汀组	联合治疗组	对照组
年龄/岁	63±4	62±5	61±4
体质量指数/kg·m ⁻²	26.3±1.2	27.1±1.6	24.8±1.1
空腹血糖/mmol·L ⁻¹	6.5±0.6	6.4±0.7	6.7±0.8
丙氨酸转氨酶 (ALT)/U·L ⁻¹	31.2±7.6	29.6±7.1	30.2±7.7
天冬氨酸转氨酶 (AST)/U·L ⁻¹	28.1±5.6	27.3±6.7	28.1±6.2
肌酐/μmol·L ⁻¹	89.3±6.5	88.4±5.6	82.4±6.1
总胆固醇/μmol·L ⁻¹	4.21±0.32	4.89±0.43	4.78±0.38
三酰甘油/μmol·L ⁻¹	1.67±0.26	1.89±0.36	1.98±0.41
HDL-C/μmol·L ⁻¹	1.23±0.12	1.18±0.15	1.09±0.10
LDL-C/μmol·L ⁻¹	2.78±0.18	2.99±0.23	3.16±0.21
Lp(a)/mg·L ⁻¹	385±46	412±53	398±49
FMD	1.39±0.23**	1.01±0.18**	4.23±0.54
APN/μg·L ⁻¹	110.63±28.64**	120.56±32.68**	300.32±110.74
EPCs/%	0.0184±0.0069*	0.0188±0.0078*	0.0412±0.0098

注: 与对照组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01

0.01)。HDL-C 在 4 周时有上升趋势, 但差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 在治疗 6 个月后有显著提高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。血清三酰甘油、Lp(a) 浓度在 6 个月的治疗中未见明显改变。FMD 在治疗 4 周即出现明显提高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.01), 6 个月后继续改善。联合治疗组血清三酰甘油及 Lp(a) 浓度 6 个月后有显著下降, 其 FMD 在 4 周较他汀组有显著提高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 6 个月后升高更明显, 差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。详细数据见表 3。

2.3 他汀治疗组和联合治疗组治疗前、后外周血 APN 及 EPCs 比较

他汀组治疗 4 周 APN 即有明显提高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 6 个月后继续改善, 差异有统计学意义 (*P* < 0.01); 外周血 EPCs 在治疗后 6 个月有显著升高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。联合治疗组治疗 6 个月 APN 及 EPCs 均较他汀组显著升高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。详细数据见表 4。

表 3 他汀治疗组和联合治疗组治疗前、后血脂及内皮功能比较 [n=30, $\bar{x} \pm s$]

组别	总胆固醇 /μmol·L ⁻¹	HDL-C /μmol·L ⁻¹	LDL-C /μmol·L ⁻¹	Lp(a) /mg·L ⁻¹	三酰甘油/μmol·L ⁻¹	FMD
他汀组						
治疗前	4.27±0.38	1.03±0.05	2.98±0.34	306.4±39.2	2.13±0.69	1.13±0.34
治疗后 4 周	3.72±0.38*	1.14±0.06	2.10±0.29*	328.7±43.2	1.89±0.59	2.78±0.88*
治疗后 6 个月	3.18±0.26**	1.28±0.08*	1.76±0.24**	379.8±53.9	2.01±0.66	4.19±0.61**
联合治疗组						
治疗前	4.43±0.32	1.08±0.06	2.68±0.24	299.5±40.3	1.96±0.45	1.29±0.34
治疗后 4 周	3.23±0.25**	1.19±0.07	1.98±0.20**	259.1±48.5 ¹⁾ *	1.78±0.42	3.99±0.46** ¹⁾ *
治疗后 6 个月	3.12±0.21**	1.85±0.09** ²⁾ *	1.69±0.19**	211.8±37.8** ²⁾ *	1.42±0.35** ²⁾ *	5.94±0.68** ²⁾ *

注: 与本组治疗前相比, **P* < 0.05, ***P* < 0.01; 与他汀组治疗 4 周后相比, ¹⁾ *P* < 0.05, ¹⁾ **P* < 0.01; 与他汀组治疗 6 个月后相比, ²⁾ **P* < 0.05, ²⁾ ***P* < 0.01

表 4 他汀治疗组和联合治疗组治疗前、后外周血 APN 及 EPCs 比较 [$n=30, \bar{x} \pm s$]

组 别	APN/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	EPCs/%
他汀组		
治疗前	110.63 \pm 28.64	0.0184 \pm 0.0069
治疗后 4 周	130.49 \pm 34.56*	0.0268 \pm 0.0067
治疗后 6 个月	158.79 \pm 39.88**	0.0372 \pm 0.0089*
联合治疗组		
治疗前	120.56 \pm 32.68	0.0188 \pm 0.0078
治疗后 4 周	138.89 \pm 37.66*	0.0232 \pm 0.0074
治疗后 6 个月	201.32 \pm 40.11**、 ¹⁾ *	0.0498 \pm 0.0096*、 ¹⁾ *

注:与本组治疗前相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与他汀组治疗 6 个月相比,¹⁾ $P<0.05$

2.4 不良反应及安全指标

两组患者均未见与用药有关的严重不良反应发生,治疗前、后两组丙氨酸转移酶(ALT)、磷酸肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、血糖、尿酸、心率、血压、血和尿常规比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组各有 1 例患者出现恶心、呕吐、胃部不适,服用质子泵抑制剂后症状缓解。联合治疗组有 10 例在用药早期出现面色潮红、皮肤瘙痒,4 周后症状消失,完成试验。

3 讨 论

他汀类调脂药是冠心病防治中的三大基石之一,具有降低总胆固醇、LDL、三酰甘油浓度和轻度升高 HDL 浓度的作用。除调脂作用外,还有改善血管内皮功能,抗炎及抗血小板聚集、增强纤溶活性等非调脂作用,有助于抗动脉粥样硬化。烟酸属水溶性维生素,其调脂疗效确切且全面,可降低总胆固醇、LDL-C、三酰甘油、Lp(a)浓度和升高 HDL-C 浓度^[5]。近年来缓释烟酸的问世,使烟酸不良反应的发生率明显降低,其在临床中的应用被人们重新认识和评价。烟酸通过选择性抑制肝脏对 HDL 中载脂蛋白 AI (apo A I) 的摄取和降解,降低载脂蛋白 A I 的分解速度,增加载脂蛋白 A I /载脂蛋白 A II 比值,从而升高 HDL-C 浓度。烟酸还能改变 HDL 的亚型分布,提高 HDL2/HDL3 的比值。

国内外多项前瞻性研究明确提示 Lp(a)是动脉粥样硬化发生的独立危险因素^[6-9],特别在绝经后的女性中高 Lp(a)血症使发生 ACS 增加了 5 倍风险。Lp(a)血浆浓度主要受遗传因素控制,主要作用是干扰纤溶系统,促进血栓形成,易与寡糖类

物质结合后被内皮细胞、吞噬细胞吞噬而形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的形成和发展。

高 Lp(a)血症的危害是明确的,特别对于合并高 Lp(a)血症的高危 ACS 患者来说,单纯强化他汀调脂治疗也许不够,因为他汀类药物对 Lp(a)作用不大,而且,这部分患者多合并低 HDL-C,因此,联合烟酸的降低 Lp(a)浓度、升高 HDL-C 浓度的功能可能是一个较好的选择。本研究对比了他汀类药物及他汀联合烟酸对高 Lp(a)的 ACS 患者的治疗作用,发现经过 6 个月治疗后,联合治疗组 Lp(a)浓度显著降低,达到正常范围,而他汀组 Lp(a)浓度改变不明显,而 HDL-C 浓度在联合治疗组升高得更明显,差异有统计学意义($P<0.01$)。同时,反映血管内皮功能的 FMD 值在联合治疗组较他汀组改善更明显,而且来自血液中的 APN 及 EPCs 的增多,表明烟酸有协同保护及修复内皮的作用。

2013 年美国心脏病学会发布缓释烟酸加 laropiprant 组成的复方制剂的大规模随机临床试验——减少主要血管事件的心脏保护研究结果(HPS2-THRIVE)^[10]:缓释烟酸复方制剂(以下简称烟酸组)与他汀联合在 LDL-C 浓度控制良好的患者中并没有显著减少主要血管事件的风险。这项研究入选了 25 673 例 50~80 岁的患者,在全球 6 个国家 245 所医院进行,入选患者包括有心肌梗死、缺血性脑卒中、周围血管疾病或糖尿病。试验组每天服用 2 g 缓释烟酸加 40 mg 的 laropiprant,对照组服用辛伐他汀 40 mg 加或不加依折麦布。研究的一级终点是冠心病死亡、非致死性心肌梗死、脑卒中或冠状动脉血运重建,结果在对照组是 15.0%,在烟酸组是 14.5%,差异没有统计学意义($P>0.05$)。烟酸组一级终点冠状动脉血运重建风险构成比下降了 10%,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),但其他的一级终点事件比较,差异没有统计学意义($P>0.05$)。该研究虽然结果显示阴性,但在烟酸组的患者 HDL-C 浓度升高了 6 mg/dL,较试验前的 44 mg/dL 升高了 14%,应该有明显获益。实验设计欠合理之处是入选了 10000 例中国人,因为亚洲人种对高剂量他汀类药物和烟酸的耐受性较差,导致烟酸组因不良反应有 25.4%的患者退出,他汀对照组有 16.6%退出。因此,我们从烟酸治疗结果看到 HDL-C 浓度升高,冠状动脉血运重建风险下降,对于有高 Lp(a)血症同时合并 ACS 的患者,如果能耐受急性期联合烟酸、

他汀类药物治疗是有一定理论及实践基础^[11-13]。

联合治疗的安全性是可靠的，少部分患者有面色潮红、皮肤瘙痒，但经过 4 周后均能耐受，也未见肝功能及肌酸激酶的明显升高。

综上所述，对于低 HDL-C 浓度和高 Lp(a) 浓度的高危 ACS 患者，联用他汀类药物及烟酸缓释制剂是合理的。

参考文献：

[1] LUC G, BAND J M, ARVEILER D, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease. The PRIME study [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2): 377-384.

[2] KAMANNA V S, KASHYAP M L. Mechanism of action of niacin on lipoprotein metabolism [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2000, 2(1): 36-46.

[3] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.

[4] LING L, ZHAO S P, GAO M, et al. Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal [J]. *Clin Cardiol*, 2002, 25(5): 219-224.

[5] KAMSTRUP P R, TYBJAERG-HANSEN A, STEFFENSEN R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2009, 301(22): 2331-2339.

[6] BRUNZELL J D. Hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(10): 1009-1017.

[7] ORTH -GOMER K, MITTLEMAN M A, SCHENCK -GUSTAFSSON K, et al. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women [J]. *Circulation*, 1997, 95(2): 329-334.

[8] ZHOU J, CUI X, JIN X, et al. Association between lipoprotein (a) level on admission and the incidence of subsequent cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 158(3): 464-466.

[9] CRAIG W Y, NEVEUX L M, PALOMAKI G E, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(11): 2301-2306.

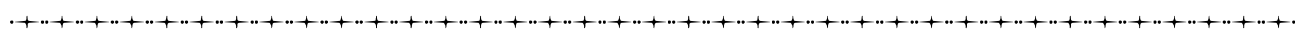
[10] HPS2-THRIVE Collaborative Group, LANDRAY M J, HAYNES R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.

[11] LI M, SAEEDI R, RABKIN S W, et al. Dramatic lowering of very high Lp (a) in response to niacin [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(4): 448-450.

[12] JAYASINGHE R, CRAIG I H, MOHAN R K, et al. Lipoprotein (a) in clinical practice [J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(4): 447-450.

[13] TSIMIKAS S, DUFF G W, BERGER P B, et al. Pro-inflammatory interleukin -1 genotypes potentiate the risk of coronary artery disease and cardiovascular events mediated by oxidized phospholipids and lipoprotein (a) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17): 1724-1734.

(收稿日期: 2014-11-19)



关于使用《岭南心血管病杂志》网上投稿、审稿系统的通知

1. 投稿请登录网址 <http://www.jed.org.cn>
2. 网上投稿成功后 1 周内, 请将以下文件以快件递至广州市越秀区东川路 96 号广东省心血管病研究所 233 室《岭南心血管病杂志》编辑部, 邮编 510100。
 - (1) 投稿单位介绍信;
 - (2) 打开杂志网站首页→资源下载中心→作者承诺书→下载“著作权专有许可使用授权书”, 阅读, 打印, 全部作者签名;
 - (3) 另纸打印作者简介(姓名、出生年、职称、研究方向、电话、电子邮箱地址)。请在快递的附言栏中写明第一作者姓名和网络稿号;
 - (4) 如为基金项目, 请附相关文件复印件。
3. 请将审稿费 50 元通过邮局汇至广州市越秀区东川路 96 号广东省心血管病研究所 233 室收, 邮编 510100。
4. 编辑部收到上述文件后, 稿件才进入审稿程序。