

基于神经酰胺的评分在冠心病风险评估中的应用

邵祺睿 钱豫强 汪涛 韩江莉
(北京大学第三医院心内科, 北京 100191)

【摘要】 心血管疾病(CVD)因其高发病率及高死亡率,成为中国亟待解决的医疗卫生难题。正确构建有效的预测体系并评估患者心血管事件风险等级和冠心病(CHD)死亡风险,对于疾病防控具有重要意义。神经酰胺(Cer)是一类具有生物学活性的鞘脂,广泛参与CVD的病理生理过程。近年研究提示,Cer与多种心血管危险因素关系密切且互相影响,参与CVD的发生和发展,对CHD及心血管事件具有预测价值。通过对特定种类Cer的检测可能可更高效准确地预测CHD患者的心血管事件,尤其是评估CHD死亡风险,具备成为心血管相关生物学标志物的潜能。现对目前基于Cer的量表定量评估CHD患者心血管事件及死亡风险相关的研究进行综述。

【关键词】 神经酰胺;冠心病;风险评分

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.011

Application of Ceramide-Based Cardiovascular Risk Prediction

SHAO Qirui, QIAN Yuqiang, WANG Tao, HAN Jiangli
(Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) has become an urgent medical and health problem due to its high morbidity and mortality. It is of great significance for disease prevention and control to construct an effective prediction system and evaluate the risk level of cardiovascular events and death risk of coronary heart disease (CHD). Ceramides are sphingolipids with biological activity, widely involved in the pathophysiological processes of CVD. Recent studies suggest that ceramides are closely related to cardiovascular risk factors and have interaction with them. Ceramides also participate in the occurrence and development of CVD. Based on the above advantages, they have predictive value for CHD and cardiovascular events. The detection of specific ceramides may be able to efficiently and accurately predict cardiovascular events in CHD patients, especially to assess the risk of CHD death, and has the potential to become a biomarker related to CVD. This article reviews the current studies on the quantitative assessment of cardiovascular events and mortality risk in CHD patients with ceramide-based scales.

【Key words】 Ceramide; Coronary heart disease; Risk score

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的发病率和死亡率仍呈现逐年升高态势,其中冠心病(coronary heart disease, CHD)是主要的致死性疾病之一,因此对CHD患者进行风险评估,以预防致命性或非致命性心肌梗死尤为重要。神经酰胺(ceramide, Cer)作为鞘脂家族中具有重要生物活性的一员,因其在多种疾病尤其是CVD中的“枢纽”作用,成为近年来基础医学与临床医学研究的焦点。现有临床研究表明,Cer及基于血浆Cer数据设计的量表,作为CHD及心血管事件的早期预测因子,显示出了优秀的预测价值。这一价值在目前欧美的临床研究中已被证实,Cer评分表预测CHD死亡风险已成为CVD预防关注的热点之一。下面就近年来基于Cer的评分在CHD

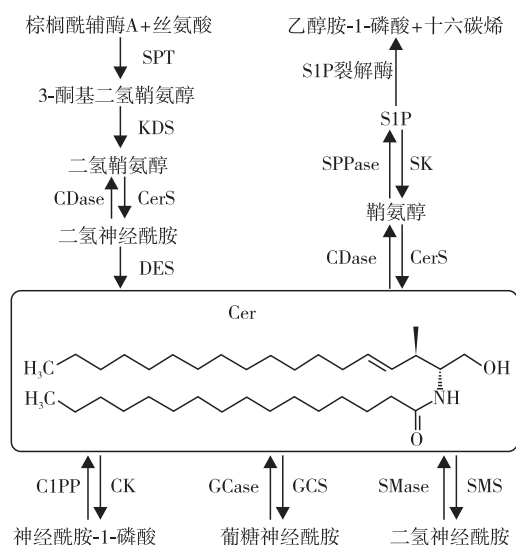
患者的心血管事件及死亡风险评估中的应用进行综述。

1 Cer

1.1 Cer介绍

Cer是一类中性鞘脂,天然形成的Cer由C16~C26脂肪酸和鞘氨醇结合而成的多种分子组成^[1],不同种类的Cer常用碳链的长度和双键的数目表示(碳链长度:双键数目)。Cer是鞘脂代谢的“枢纽”,位于鞘脂合成和降解代谢的中心(如图1),是神经酰胺磷酸、鞘磷脂、神经酰胺磷酸乙醇胺和整个鞘脂家族的前体。葡萄糖和棕榈酸酯都能触发Cer的从头生物合成^[2-3]。内脏脂肪组织是Cer合成的主要来源之一。Cer通常由3种途径在体内合成,有研究结果显示其

中鞘磷脂酶途径参与动脉粥样硬化的发生^[4-5]。



注: SPT, 丝氨酸棕榈酰转移酶; KDS, 3-酮基二氢鞘氨醇还原酶; CDase, 神经酰胺酶; CerS, 神经酰胺合成酶; DES, 二氢神经酰胺脱氢酶; C1PP, 神经酰胺-1-磷酸; CK, 神经酰胺激酶; GCase, 葡萄糖神经酰胺酶; GCS, 葡萄糖神经酰胺合成酶; SMase, 鞘磷脂酶; SMS, 鞘磷脂合成酶; SPPase, 磷酸鞘氨醇磷酸酶; SK, 鞘氨醇激酶; S1P, 鞘氨醇-1-磷酸。

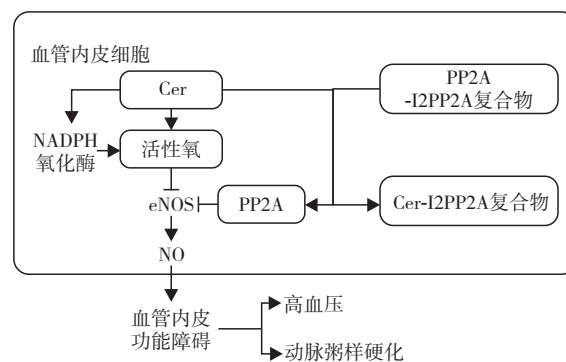
图1 Cer 的结构和以 Cer 为中心的鞘脂代谢示意图^[2]

Cer 是生物膜磷脂中的主要成分,其除了在细胞膜上发挥结构作用外,更是一种胞内游离脂肪酸丰度的信号,其作用机制主要包括:(1)通过启动反应,使细胞在生理或营养应激期情况下应对脂质负担;(2)作为第二信使参与细胞生长抑制和凋亡过程,有大量研究结果提示其作为一种重要的生物效应分子,作为应激反应者/协调者,参与细胞对各种应激刺激(如细胞因子、缺血再灌注、辐射、各种毒素和化学治疗药物)的反应;(3)参与调节细胞反应,包括生长阻滞、衰老、凋亡以及自噬^[5]。

1.2 Cer 与 CHD 及心血管事件

Cer 在组织中的堆积,与许多新陈代谢过程的损伤有关^[5]。在健康组织中,游离脂肪酸通过 β 氧化代谢产生 ATP,而多余的游离脂肪酸与甘油结合,产生惰性甘油三酯,安全地储存在细胞内的脂滴中^[5]。这些途径饱和时,具有生物活性的有害脂质则会开始积累。在非脂肪器官中,如血管壁和心脏,过多的脂质沉积会促进 CVD 的发展(见图 2)。通过这种方式积累的脂类代谢物中,鞘脂类(如 Cer)对血管和心脏的损害尤其严重。研究^[2,5-6]发现高 Cer 血浓度与动脉粥样硬化斑块形成以及与多种疾病均相关。Cer 含量升高时,可通过多种途径作用如促进胰岛素抵抗、氧化应激和炎症^[5],促进动脉粥样硬化的发生和发展。基

础研究^[6]显示,抑制 Cer 生物合成过程或增加其降解,可改善代谢紊乱,包括胰岛素抵抗、动脉粥样硬化和脂肪肝。抑制 Cer 从头合成可缓解脂质诱导的动脉粥样硬化过程,进而有效地减缓动脉粥样硬化的进展^[4]。



注: PP2A, 蛋白磷酸酶 2A; I2PP2A, 蛋白磷酸酶 2A 抑制剂 2; NADPH, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; eNOS, 内皮型一氧化氮合酶; NO, 一氧化氮。

图2 Cer 对血管内皮的作用^[5]

临床队列研究^[5,7-8]表明,血清 Cer 水平是 CHD 的强预测因子。血清 Cer 水平可预测动脉粥样硬化斑块的不稳定性和 CHD 的不良结局,包括死亡^[5]。目前的代谢组学平台可鉴定出 4 种不同的相关 Cer,包括 Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:0)和 Cer(d18:1/24:1)^[8]。4 种 Cer 分别标记为 C16:0、C22:0、C24:0 和 C24:1,其中 C24:0 的相对浓度最高,而 C16:0 的相对浓度最低^[6,9-10]。Wang 等^[6]纳入 980 例受试者,其中包括 230 例 CHD 病例和 750 例健康个体,检测 Cer 血浆浓度并进行随访,发现以上 4 种 Cer 血浆浓度均与 CVD 风险呈正相关,并且在进行性别、饮食等多变量调整后略有增强。

2 基于 Cer 的临床心血管风险评估量表

Kaasenbrood 等^[11]研究发现,CHD 患者 10 年内心血管事件复发风险预测结果存在显著差异。这表明将所有患者按相似风险进行评估可能并不准确,在个体层面事件风险可能会有很大差异,因而对患者进行更为精准的风险评估将会有更大的临床收益。研究发现,Cer 作为心血管事件特异生物标志物的一种,将其作为主要考量因素构建风险评估量表能有效预测心血管事件和死亡的风险。以下简述基于 Cer 相关评分的研究现状。

2.1 CERT1 评分表

2016 年,Laaksonen 等^[12]通过基于欧洲 3 个队列研究发现了与 CVD 高度相关的 Cer,其纳入了 BECAC 队列中稳定性 CHD 患者 1 580 例、SPUM-ACS 队列研究中急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者 1 637 例、Corogene 研究中稳定性 CHD 患者 160

例。通过对 SPUM-ACS 队列进行研究,发现 Cer 与心血管死亡率之间的关系,即 Cer 水平,特别是不同 Cer 的比值,与心血管死亡率有显著相关性。对 Corogene 研究中 160 例稳定性 CHD 患者,测定血浆中 Cer(d18:1/16:0)、Cer(d18:1/22:0)、Cer(d18:1/24:0)和 Cer(d18:1/24:1)及多种脂质生物标志物和 C 反应蛋白水平,发现高 Cer 与心血管死亡率的相关性独立于其他脂质标志物和 C 反应蛋白。在 ACS 患者中,将 Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0)结合 GRACE 评分和单一 GRACE 评分比较,Cer 比率将交叉验证的 C 统计量从 0.73(0.70~0.77)增加到 0.82(0.79~0.85),净重新分类指数为 0.17(95% CI 0.07~0.27),这一结果证明了 Cer 在 CHD 及心血管事件预测的有效性。

基于上述队列研究结果,为评估 CHD 患者死亡风险,Laaksonen 等^[12]构建了 Cer 风险评分表 CERT1;选取 3 种 Cer 浓度及 3 种 Cer 比值作为评分变量,根据四分位数将评分确定在 0~12, Cer 浓度(或比值)处于四分位数 Q4 及以上定为 2 分, Q3 为 1 分, Q2 和 Q1 为 0 分;根据评分可将患者分为 4 个死亡风险类别(低-中-中高-高),分别对应于评分范围 0~2、3~6、7~9 和 10~12 分。

将此评分表应用于选取的 3 组队列中,发现在稳定性 CHD 和 ACS 患者中,高危者心血管死亡风险是低危者的 4.2 倍和 6.0 倍^[13],因此 CERT1 有助于改善需更积极治疗的高危患者的识别,有良好的临床指导意义。后续随访发现,对接受或未接受他汀类药物治疗的患者, Cer 都有预测价值(未接受他汀类药物治疗患者预测效果更好),而基于低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的传统危险分层对接受了他汀类药物治疗的人群并未显示出显著预测价值,这一点与以往研究发现低密度脂蛋白相关参数与心血管风险之间缺乏可识别的关系相一致^[14-16]。在有效性方面,当受试者根据传统 LDL-C 水平进行分类,并以与 Cer 风险评分分类相同的比例分为 4 类时,未观察到高危患者的组间差异以及 LDL-C 水平的升高。这提示 Cer 可能可独立于 LDL-C 水平对 CHD 患者死亡风险进行预测。

2.2 CERT2 评分表

Hilvo 等^[17]在 CERT1 评分表研究基础上继续进行了探索。由于磷脂也与 CHD 风险相关,并在以往研究中显示出良好的预测价值^[13,18],该团队进一步探究了纳入磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)水平是否可在 CERT1 评分表基础上提高预测能力。该团队使用 WECAC 队列研究数据($n=3\ 789$),通过液相色谱-

质谱分析 Cer 和磷脂,并依据结果选取了相关性最好的 12 种磷脂。利用 4 种已建立的 Cer 分子、Cer 比率参数(CERT1)以及研究确定的 12 种磷脂,其显著预测了 WECAC 研究中的心血管事件(心血管死亡和心血管复合事件终点)。通过计算这些分子水平的所有可能比率,并从这些比率和单个脂质分子水平参数中,以逐步方式选择 4 个变量纳入风险评分,最后选取 1 种 Cer/Cer 比值、2 种 Cer/PC 比值和 1 种 PC 水平作为评分变量制定了 CERT2 评分表。通过评分变量的总体四分位数将分数确定在 0~12 分,其中处于 Q4 定为 3 分, Q2 和 Q1 分别为 2 分和 1 分, Q1 为 0 分,并根据分数将个体分为 4 个风险类别(低-中-中高-高),分别对应于评分范围 0~3、4~6、7~8 和 9~12 分。研究数据表明,心血管死亡和心血管复合事件(心血管死亡、心肌梗死和卒中)的风险随着评分和风险组的增加而系统地增加。

与 CERT1 相同, CERT2 评分在心血管死亡事件上也有很强的预测价值。在 WECAC 队列、LIPID 队列及 KAROLA 队列试验研究中应用均表现出众,且 CERT2 有着更高的 HR。对于心血管死亡,在 CERT2 最低和最高风险组之间的不同队列中观察到 3.5~5.4 倍的风险增加,对于心血管事件差异则不明显。同时, CERT2 同样不易受干扰,对接受他汀类药物治疗人群的心血管事件也能展现出良好的预测价值。CERT1 和 CERT2 在心血管事件、心血管死亡率和总死亡率的关联预测方面都是有利的预测因子,但后续 Leisher 等^[19]的研究发现,对于外周动脉疾病患者的心血管死亡事件风险,只有 CERT2 展现出显著的预测价值。

Hilvo 团队^[17]还发现,在 WECAC 队列的患者中,在心血管死亡事件方面, CERT2 评分与性别和年龄相结合的 C 统计值为 0.76。在心血管复合事件方面,当结合性别和年龄参数时, CERT2 评分(C 统计值为 0.65)与 SMART 评分(C 统计值为 0.64)预测心血管事件 5 年风险、TIMI 评分(C 统计值为 0.64)预测心血管事件 3 年风险相当。加入 CERT2 作为评分要素提高了 C 统计值,并且还显示出分类和连续净重新分类指数的显著增加。纳入 CERT2 有助于改善现有的风险评估模型。

2.3 CERT2-TnT 评分表

Hilvo 等^[17]发现,在 WECAC 研究中, CERT2 和高敏肌钙蛋白 T(high-sensitive troponin T, hs-TnT)的预测性能均优于其他纳入研究的生物标志物。于是其设计了一个额外评分表——CERT2-TnT,即在 CERT2 基础上加入一项 hs-TnT 变量,将评分确定为 0~15 分。在 KAROLA 队列试验中, CERT2-TnT 评分的 HR 高于

CERT2 或 hs-TnT 单独评估。对于心血管死亡事件,在 CERT2 的低危组和高危组之间的不同队列中,观察到 3.5~5.4 倍的风险增加;而对于 CERT2-TnT 评分,在比较低危和高危组时,观察到风险增加了 10 倍以上^[17]。

对于合并有糖尿病的患者,风险预测有一定的挑战性。在应用中发现,对此类患者唯一有显著预测价

值的仅为 CERT2 和 CERT2-TnT。CVD 的另一个二级预防生物标志物——N 末端脑钠肽前体在这个过程也显示出预测性能^[18],CERT2 联合 N 末端脑钠肽前体也能起到更佳的预测作用。

CERT1、CERT2 和 CERT2-TnT 相关评分标准见表 1 和表 2^[17]。

表 1 CERT1、CERT2 和 CERT2-TnT 风险分组^[17]

单位:分

评分表	生化指标	Q1	Q2	Q3	Q4	分数
CERT1	Cer(d18:1/16:0)	0	0	1	2	0~12
	Cer(d18:1/18:0)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/24:1)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/16:0)/Cer(d18:1/24:0)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/24:0)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/24:0)	0	0	1	2	
CERT2	Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/24:0)	0	1	2	3	0~12
	Cer(d18:1/16:0)/PC(16:0/22:5)	0	1	2	3	
	Cer(d18:1/16:0)/PC(14:0/22:6)	0	1	2	3	
	PC(16:0/16:0)	0	1	2	3	
CERT2-TnT	Cer(d18:1/24:1)/Cer(d18:1/24:0)	0	1	2	3	0~15
	Cer(d18:1/16:0)/PC(16:0/22:5)	0	1	2	3	
	Cer(d18:1/16:0)/PC(14:0/22:6)	0	1	2	3	
	PC(16:0/16:0)	0	1	2	3	
	hs-TnT	0	1	2	3	

表 2 CERT1、CERT2 和 CERT2-TnT 量表^[17]

单位:分

风险分级	CERT1	CERT2	CERT2-TnT
低	0~2	0~3	0~4
中	3~6	4~6	5~7
中高	7~9	7~8	8~10
高	10~12	9~12	11~15

2.4 SIC 评分表

Poss 等^[20]引入了一种确定血清 Cer 与 CHD 之间关联的新方法,其选取来自家族性 CHD 患者($n=462$)和基于健康人群($n=212$)的血清样本,通过靶向脂质组学进行对照研究,以探究血清鞘脂与 CHD 之间的关联。观察到与对照组相比,纳入测量的 32 种鞘脂中,有 30 种在患有 CHD 的受试者中显著升高。因此他们制定了一种新的鞘脂风险评分,称为 SIC 评分,主

要包括鞘氨醇, Cer(d18:1/24:0)、Cer(d18:1/18:0)、Cer(d18:1/18:0)/Cer(d18:1/22:0),以及鞘磷脂(d18:1/24:0)、鞘磷脂(d18:0/24:1)/鞘磷脂(d18:1/18:0)。他们将 SIC、CERT1 和标准临床标志物(甘油三酯、LDL-C 等)对 CHD 患者分类的能力进行比较,将这些与临床因素(年龄、性别、体重指数、糖尿病、高血压等)结合(见表 3),并对它们的特异性和灵敏性做了 ROC 曲线分析,发现 SIC 评分比传统的临床 CVD 生物标志物更有效,甚至得到了比 CERT1 更高的 C 统计量(0.79 vs 0.67)^[20]。进一步计算连续净重分类指数和综合判别指数,也得到上述结果。然而,尽管 Poss 等^[20]提出的 SIC 进一步说明了鞘脂类分子在心血管事件方面的优秀表现,但与 CERT 评分表相比,他们并未将 SIC 中的考量因素量化,未与风险分层相对应。这些发现需在大规模队列研究中进一步验证。

表 3 变量相互作用的 P 值^[20]

生化指标临床变量	年龄	性别	体重指数	糖尿病	高血压
Cer(d18:1/16:0)	0.557	0.672	0.098	0.002	<0.001
Cer(d18:1/18:0)	0.282	0.347	0.140	0.001	<0.001
Cer(d18:1/24:1)	0.285	0.675	0.130	<0.001	<0.001
CERT1	0.760	0.810	0.913	0.004	<0.001
SIC	0.161	0.490	0.277	0.004	<0.001
LDL-C	0.820	0.725	0.119	<0.001	<0.001

3 Cer 评分较传统评分的优势

基于胆固醇水平的风险预测始于 1958—1983 年, Keys 等^[21]收集了来自 7 个国家的 16 组成年人的饮食、身体状况以及死亡率等数据,得出了饮食中脂肪与心脏病发病率正相关的结论,随后是 Framingham 研究^[22]的早期报告。如今,总胆固醇(total cholesterol, TC)已成为人类流行病学和临床医学中危险因素评估的标准。2019 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化学会(ESC/EAS)血脂异常管理指南^[23]在 10 年心血管风险预测方面推荐使用 SCORE 评分表。这一评分表纳入年龄、性别、当前吸烟状况、收缩压、TC 水平等参数,可用于预测欧洲人群中(致命性)心血管事件的风险。虽然目前 SCORE 评分在欧美最常用,但其也存在一些限制^[24]:主要由于它仅包含胆固醇一种标志物,而且临床研究^[15]显示,胆固醇水平并不能反映患者的心血管风险, MIRACL 试验^[15]数据表明, TC 和 LDL-C 不能预测高危患者未来的心血管事件。

有研究^[19]证实, CERT1 和 CERT2 在心血管死亡事件预测上优于 SCORE 评分。将 CERT2 与 SCORE 评分联合考虑时,以 ESC/EAS 的 SCORE 的权重为 1, CERT2 的权重为 1.5,生成 ESC-CERT2 评分表,较 CERT2 和 SCORE 单独均有更强的预测价值。

4 小结与展望

随着质谱技术的发展和临床应用, Cer 水平检测有望在临床中普及。Cer 或可成为 CVD 的生物学标志物,干预 Cer 或可降低 CVD 和心血管事件的发生。目前国外临床研究显示, Cer 评分表对于 CHD 患者的心血管事件和心血管死亡风险均有优于传统风险评分的价值,死亡风险的评估效果尤为突出。基于 Cer 的评分在中国人群是否也存在这样的优势尚待进一步研究证实。随着多种可供评估 Cer 的技术发展与投入使用,未来可将已有的量表以中国人群为对象进行分析并建立模型;也可基于中国人群的实际数据,对已有的量表进行调整或发掘数据设计新的量表,以适应中国的临床实际。同时, Cer 作为各类 CVD,尤其是动脉粥样硬化进展机制中的重要枢纽,其作为治疗靶点的潜力也亟待发掘。此外, Cer 水平在各类 CVD 的发生发展过程中的差异及其变化规律这一领域,仍存在不少空白,未来可以 Cer 为切入点,作为疾病进一步分型或分期的依据,以顺应精准诊疗、个体化诊疗的大趋势。

参考文献

[1] Sasset L, Zhang Y, Dunn TM, et al. Sphingolipid de novo biosynthesis: a rheostat

of cardiovascular homeostasis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (11): 807-819.

[2] Hannun YA, Obeid LM. Many ceramides [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (32): 27855-27862.

[3] Yano M, Kishida E, Muneyuki Y, et al. Quantitative analysis of ceramide molecular species by high performance liquid chromatography [J]. *J Lipid Res*, 1998, 39 (10): 2091-2098.

[4] Wang P, Zeng G, Yan Y, et al. Disruption of adipocyte HIF-1 α improves atherosclerosis through the inhibition of ceramide generation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12 (4): 1899-1912.

[5] Choi RH, Tatum SM, Symons JD, et al. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (10): 701-711.

[6] Wang DD, Toledo E, Hruby A, et al. Plasma ceramides, Mediterranean diet, and incident cardiovascular disease in the PREDIMED trial (Prevención con Dieta Mediterránea) [J]. *Circulation*, 2017, 135 (21): 2028-2040.

[7] Meeusen JW, Donato LJ, Bryant SC, et al. Plasma ceramides [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (8): 1933-1939.

[8] Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I, et al. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243 (2): 560-566.

[9] Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, et al. Associations between specific plasma ceramides and severity of coronary-artery stenosis assessed by coronary angiography [J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46 (2): 150-157.

[10] Mantovani A, Bonapace S, Lunardi G, et al. Association between plasma ceramides and inducible myocardial ischemia in patients with established or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion scintigraphy [J]. *Metabolism*, 2018, 85: 305-312.

[11] Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population [J]. *Circulation*, 2016, 134 (19): 1419-1429.

[12] Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (25): 1967-1976.

[13] Tarasov K, Ekroos K, Suoniemi M, et al. Molecular lipids identify cardiovascular risk and are efficiently lowered by simvastatin and PCSK9 deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (1): E45-E52.

[14] Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines [J]. *Am Heart J*, 2009, 157 (1): 111-117. e2.

[15] Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (9): 890-896.

[16] Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy [J]. *Circulation*, 2013, 128 (22): 2395-2403.

[17] Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (3): 371-380.

[18] Mundra PA, Barlow CK, Nestel PJ, et al. Large-scale plasma lipidomic profiling identifies lipids that predict cardiovascular events in secondary prevention [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (17): e121326.

- Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74(9):765-772.
- [16] Ofori-Asenso R, Zomer E, Chin KL, et al. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(3):250-261.
- [17] Zhang F, Bharadwaj A, Mohamed MO, et al. Impact of Charlson Co-morbidity Index score on management and outcomes after acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 130:15-23.
- [18] Esteve-Pastor MA, Martín E, Alegre O, et al. Impact of frailty and atrial fibrillation in elderly patients with acute coronary syndromes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(5):e13505.
- [19] Beska B, Mills GB, Ratcovich H, et al. Impact of multimorbidity on long-term outcomes in older adults with non-ST elevation acute coronary syndrome in the North East of England; a multi-centre cohort study of patients undergoing invasive care[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(7):e061830.
- [20] Vicente-Ibarra N, Marín F, Pernías-Escrig V, et al. Impact of anemia as risk factor for major bleeding and mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 61:48-53.
- [21] Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19):2149-2161.
- [22] Dillinger JG, Laine M, Bouajila S, et al. Antithrombotic strategies in elderly patients with acute coronary syndrome[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021, 114(3):232-245.
- [23] Godoy LC, Lawler PR, Farkouh ME, et al. Urgent revascularization strategies in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(8):993-1001.
- [24] de Luca G, Verdoia M, Savonitto S, et al. Impact of diabetes on clinical outcome among elderly patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: insights from the ELDERLY ACS 2 trial[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(6):453-459.
- [25] Alsayegh F, Alkhamis MA, Ali F, et al. Anemia or other comorbidities? using machine learning to reveal deeper insights into the drivers of acute coronary syndromes in hospital admitted patients [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0262997.
- [26] Yan Y, Gong W, Wang X, et al. [Multimorbidity in elderly patients with acute coronary syndrome: insights from BleeMACS registry] [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2022, 50(5):443-449.
- [27] Breen K, Finnegan L, Vuckovic K, et al. Multimorbidity in patients with acute coronary syndrome is associated with greater mortality, higher readmission rates, and increased length of stay: a systematic review[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2020, 35(6):E99-E110.
- [28] Lemor A, Hernandez GA, Patel N, et al. Predictors and etiologies of 30-day readmissions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(3):373-379.
- [29] Gudnadottir GS, Gudnason T, Wilhelmson K, et al. Multimorbidity and readmissions in older people with acute coronary syndromes[J]. *Cardiology*, 2022, 147(2):121-132.
- [30] Elbadawi A, Elgendy IY, Ha LD, et al. National trends and outcomes of percutaneous coronary intervention in patients ≥ 70 years of age with acute coronary syndrome (from the National Inpatient Sample database)[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(1):25-32.
- [31] Martínez-Solano J, Alonso-García A, Álvarez-Zaballos S, et al. Management strategy of non-ST segment elevation acute coronary syndromes in octogenarians: a call for a personalized approach[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(4):1205-1214.
- [32] Roffi M, Radovanovic D, Iglesias JF, et al. Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020, 9(7):748-757.
- [33] Parkin L, Quon J, Sharples K, et al. Underuse of beta-blockers by patients with COPD and co-morbid acute coronary syndrome: a nationwide follow-up study in New Zealand[J]. *Respirology*, 2020, 25(2):173-182.
- [34] Allonen J, Nieminen MS, Sinisalo J. Poor adherence to beta-blockers is associated with increased long-term mortality even beyond the first year after an acute coronary syndrome event[J]. *Ann Med*, 2020, 52(3-4):74-84.

收稿日期:2022-11-24

(上接第 818 页)

- [19] Leiberer A, Mundlein A, Laaksonen R, et al. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(6):947-956.
- [20] Poss AM, Maschek JA, Cox JE, et al. Machine learning reveals serum sphingolipids as cholesterol-independent biomarkers of coronary artery disease [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3):1363-1376.
- [21] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study[J]. *Am J Epidemiol*, 1986, 124(6):903-915.
- [22] Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study[J]. *Ann Epidemiol*, 1992, 2(1-2):23-28.
- [23] Authors/Task Force Members, Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290:140-205.
- [24] Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(29):2259-2263.

收稿日期:2022-10-21