

残余胆固醇与2型糖尿病患者发生急性心肌梗死的相关性研究

韩晓荣, 宋康, 菅传敏, 刘松*

青岛大学附属医院心内科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

摘要

目的: 探讨急性心肌梗死(AMI)合并2型糖尿病(T2DM)患者的非传统血脂指标与冠状动脉病变的关系。方法: 收集我院2020年1月至2020年6月期间住院行冠状动脉造影检查明确诊断为AMI的患者202例, 其中T2DM患者122例(糖尿病组), 非T2DM患者80例(非糖尿病组), 另外选取同期住院的非T2DM非冠心病患者81例(对照组)。收集研究对象的临床相关资料, 比较分析三组患者的血脂水平差异及冠状动脉病变特点。结果: 两组AMI患者血残余胆固醇(RC)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL)、甘油三酯(TG)水平平均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两组AMI患者血高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平平均低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和总胆固醇(TC)差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。ROC中RC曲线下面积为0.728, 高于其他血脂指标。结论: 首先糖尿病合并急性心肌梗死患者较单纯心肌梗死患者的冠脉病变分布广泛; 其次RC与急性冠脉综合征发病有关, 且在急性心肌梗死诊断中有一定的预测价值。

关键词

残余胆固醇, 冠状动脉病变, 血脂异常, 2型糖尿病

The Relationship between Residual Cholesterol and Acute Myocardial Infarction in Patients with Type 2 Diabetes

Xiaorong Han, Kang Song, Chuanmin Jian, Song Liu*

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 30th, 2023

*通讯作者 Email: 118661809772@163.com

文章引用: 韩晓荣, 宋康, 菅传敏, 刘松. 残余胆固醇与2型糖尿病患者发生急性心肌梗死的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 707-713. DOI: 10.12677/acm.2023.131103

Abstract

Objective: To investigate the relationship between non-traditional blood lipid indexes and coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction (AMI) and type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** 202 patients with AMI diagnosed by coronary angiography in our hospital from January 2020 to June 2020 were collected, including 122 patients with T2DM (diabetes group), 80 patients with non-T2DM (non diabetes group), and 81 patients with non-T2DM and non coronary heart disease (control group). Collect the clinical related data of the subjects, and analyze the differences of blood lipid levels and the characteristics of coronary artery lesions in the three groups. **Results:** The levels of blood residual cholesterol (RC), non high density lipoprotein cholesterol (non HDL) and triglyceride (TG) in the two groups of AMI patients were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The level of high density lipoprotein cholesterol (HDL) in the two groups of AMI patients was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference between patients with low density lipoprotein cholesterol (LDL) and total cholesterol (TC) ($P > 0.05$). The area under RC curve in ROC was 0.728, higher than other blood lipid indicators. **Conclusion:** First of all, the coronary lesions in patients with Type 2 diabetes complicated with acute myocardial infarction are more widespread than those in patients with simple myocardial infarction; Secondly, RC is related to the onset of acute coronary syndrome, and has certain predictive value in the diagnosis of acute myocardial infarction.

Keywords

Remnant Cholesterol, Coronary Artery Disease, Dyslipidemia, Type 2 Diabetes Mellitus

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是严重威胁人类健康的公共卫生问题,长时间的糖、脂及蛋白质代谢障碍可引起全身各个器官的并发症。众所周知,DM是动脉粥样硬化性心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)的独立危险因素。而急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)是ASCVD中的最危重类型。大规模临床研究已经证实,在DM患者中,ASCVD具有发病早、冠脉病变严重而广泛以及死亡率高特征。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高被公认为ASCVD的致病性危险因素,临床上有多种干预该指标的药物如他汀、胆固醇吸收抑制剂以及前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 (PCSK9)抑制剂,遗憾的是即使将LDL-C降至推荐水平,仍存在动脉粥样硬化进展甚至再发心血管事件的风险,即心血管残余风险[1]。因此,探寻更具代表性的脂质指标已成为近年来心血管领域的研究热点。本文从残余胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白a等非传统血脂指标出发,探索此类指标与冠状动脉(冠脉)病变之间的关系,为临床治疗提供新的思路与参考。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析2020年1月至2020年6月于本院进行冠脉造影检查明确诊断为AMI的患者202例,选

取同期住院的非冠心病非糖尿病患者 81 例, 记录 ACS 患者首次入院进行冠脉造影检查时的各类数据包括年龄、性别、降脂药物服用史、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、血脂、血糖等。入选标准: ①符合 AMI (包括 STEMI 和 NSTEMI) 指南诊断标准; ②所有患者均已完成冠脉造影检查; ③年龄 ≥ 18 岁。另选取同期我院非冠心病非糖尿病患者 81 例作为对照组。根据冠脉造影结果及临床特点分为 3 组: AMI 合并 DM 组 122 例, 其中男性 74 例, 女性 48 例; AMI 组 80 例, 其中男性 63 例, 女性 17 例; 对照组 81 例, 男性 49 例, 女性 32 例。本研究符合医学伦理要求, 已通过青大附院伦理委员会审批。

2.2. 排除标准

①严重肝肾功能不全; ②急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病以及代谢性疾病; ③血液系统疾病; ④恶性肿瘤及其他慢性消耗性疾病; ⑤其他影响冠脉造影血管评估及血脂代谢的疾病。

2.3. 方法

2.3.1. 冠状动脉造影检查

对所有疑诊或既往确诊 ASCVD 的患者采用 Seldinger 穿刺法经桡动脉或股动脉穿刺入路进行冠脉造影检查, 并行多角度、多体位投照显影, 记录受累血管, 包括病变血管数量及狭窄程度。狭窄程度判定标准: 中度为 50%~75%; 重度为 76%~99%。

2.3.2. 全套血脂成分测定、RC 及 non-HDL-C 的计算

所有 AMI 患者均于入院后急诊抽取静脉血用于测定心肌损伤标记物, 次日清晨抽取空腹静脉血用于测定生化、血凝及血脂成分(如 TG、TC、LDL-C、LPa、HDL-C 等), 并进一步计算 RC 以及 non-HDL-C 水平。non-HDL-C 计算方法为 TC 与 HDL 的差值: non-HDL-C = TC-HDL (mmol/L); RC 计算方法为 RC = TC-LDL-HDL (mmol/L)。

2.4. 统计方法

应用 SPSS 26.0 软件对资料进行统计学分析。计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 偏态分布使用中位数和四分位数间距表示, 使用非参数检验。计数资料用频数或百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。受试者工作特征曲线分析血脂相关指标在急性心肌梗死中的截值、灵敏度和特异度。所有分析均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组血脂指标比较

202 例 ACS 患者被分为 DM 合并 AMI 组以及单纯 ACS 组。两组 AMI 患者 TG、RC、non-HDL 及 LP(a)的水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 AMI 患者 HDL 水平均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 AMI 患者 LDL、TC 水平较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。组间比较结果详见表 1。

Table 1. Comparison of blood lipid indexes in three groups

表 1. 三组血脂指标比较

项目	DM + AMI 组	AMI 组	对照组	P
LDL	2.73 \pm 1.02	2.83 \pm 0.91	2.73 \pm 0.62	0.974
HDL	1.14 \pm 0.27	1.14 \pm 0.27	1.46 \pm 0.34	0.00

Continued

non-HDL	3.46 ± 1.21	3.65 ± 1.13	3.18 ± 0.71	0.04
TC	4.60 ± 1.32	4.80 ± 1.22	4.64 ± 0.84	0.36
TG	1.95 ± 1.46	1.87 ± 1.42	1.01 ± 0.42	0.002
LP(a)	222 (126, 436)	203 (127, 316)	115 (54, 183)	0.00
RC	0.72 ± 0.47	0.82 ± 0.44	0.45 ± 0.28	0.00

3.2. 两组患者冠脉病变比较

结果见表2及表3, DM组患者中冠脉3支病变者占52.6%, 非DM组患者中冠脉3支病变占32.4%, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。DM组患者中冠脉重度狭窄占93.2%, 非DM组患者中冠脉重度狭窄占95.9%, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 2. Coronary angiography in two groups

表2. 两组患者冠状动脉造影情况

组别	例数(n)	2组AMI患者冠状动脉病变支数[例(%)]		
		1支	2支	3支
DM + AMI组	118	28 (23.7)	28 (23.7)	62 (52.6)
AMI组	74	24 (32.4)	26 (35.2)	24 (32.4)

Table 3. Comparison of severity of coronary angiography between two groups

表3. 两组患者冠状动脉造影严重程度比较

组别	例数(n)	血管狭窄程度	
		中度	重度
DM + AMI组	118	8 (6.8%)	110 (93.2%)
AMI组	74	3 (4.1%)	71 (95.9%)

3.3. RC对于急性心肌梗死诊断的预测

如图1所示: RC的ROC曲线下面积为0.728, non-HDL为0.581, LDL为0.491, RC曲线下面积高于其他指标, 说明在AMI中RC的预测价值优于non-HDL及LDL。RC诊断AMI的敏感度为0.577, 特异度为0.765, 见表4及图1。

Table 4. Area under AMI curve predicted by RC related blood lipid index

表4. RC相关血脂指标预测AMI曲线下的面积

变量	面积	标准误	渐进 sig	渐近95%置信区间	
				下限	上限
RC	0.728	0.033	0.000	0.664	0.792
non-HDL	0.581	0.034	0.003	0.515	0.647
LDL	0.491	0.035	0.811	0.422	0.559

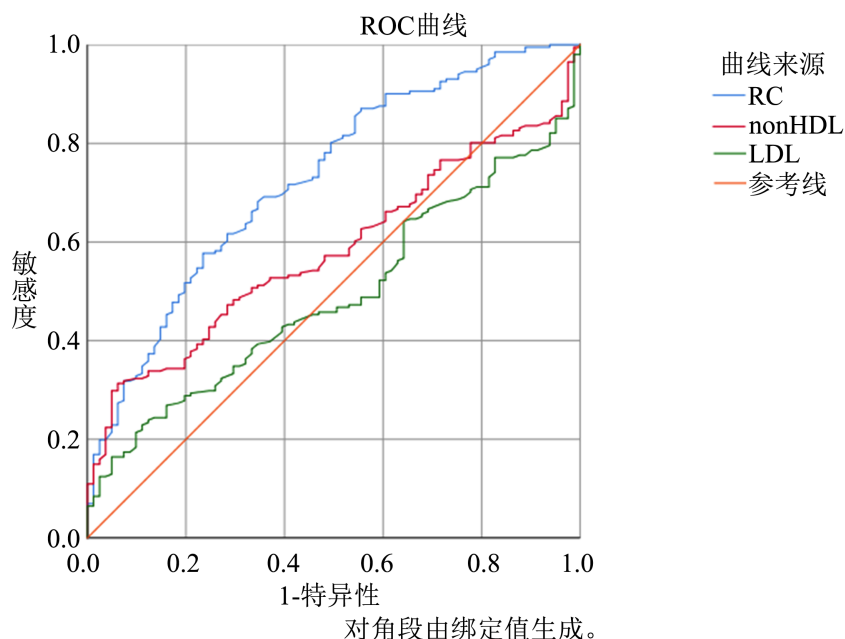


Figure 1. ROC curve of RC related blood lipid index predicting AMI
图 1. RC 相关血脂指标预测 AMI 的 ROC 曲线

4. 讨论

AMI 是指由于冠脉的急性狭窄或闭塞导致的心肌严重缺血和坏死，大多数是由于富含脂质的不稳定斑块破裂继发血栓形成引起，其并发症多且死亡率高，是 ASCVD 的极危重类型。LDL 代谢紊乱异常升高是 ASCVD 的主要病因之一，多年来世界各国的治疗指南一致推荐“以低 LDL 为预防和治疗冠心病为主要靶标”。然而，我们在临床工作中发现，LDL 水平正常的人群以及已确诊冠心病并将 LDL 控制在推荐水平的患者，其日后仍会再发恶性心血管事件，一方面可能是由于在某些情况下(包括 TG 水平升高、DM、肥胖或 LDL 水平极低的人群中)计算或直接测量的 LDL 水平可能会低估 LDL 携带的胆固醇总浓度，重要的是低估含载脂蛋白 B (Apolipoprotein B, ApoB) 的总浓度，从而低估 ASCVD 的风险[2]。另一方面这提示我们未知的危险因素推动着动脉粥样硬化进展。近年来，与肥胖和代谢综合征相关的因素，如富含甘油三酯的脂蛋白(TRLs)，已被认为是 ASCVD 的潜在代谢相关危险因素以及残留风险的可能原因。作为 TRLs 亚群的胆固醇，RC 已被证明是 ASCVD 的危险因素。事实上 DM 患者相较于非 DM 患者存在更加复杂的脂质代谢紊乱，其主要特征如下[3]：1) 空腹和餐后 TG 水平升高；2) HDL-C 水平降低；3) TC、LDL-C 正常或轻度升高，且 LDL-C 发生质变，小而致密的 LDL-C 水平升高。以往研究表明 RC 对 DM 及代谢综合征患者的影响似乎更加显著[4]。因此在糖代谢状态不同的人群中，RC 的预测价值是否存在差异值得探讨。

临床研究表明，包括 LDL 在内的传统血脂指标在评估冠心病风险及预后方面表现出一定的局限性，因此对新型血脂指标如残余胆固醇(Remnant Cholesterol, RC)、非高密度脂蛋白胆固醇(Non-High Density Lipoprotein cholesterol, Non-HDL)、apoB 及脂蛋白(a)等的完善和补充尤为重要。RC 可通过总胆固醇减去 LDL 和 HDL 计算得出，因 RC 对应于 LDL 及 HDL 中未发现的胆固醇总量，即所有中间密度脂蛋白胆固醇(IDL)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL)中的胆固醇[5]。测定 RC 的方法有多种，包括超速离心法、琼脂糖凝胶电泳法、聚丙烯酰胺凝胶电泳法和免疫分离法，上述方法在临床中花费较大不易推广，因此指南建议可通过算法来获得($RC = TC - HDL - LDL$)。RC 与 DM 患者 ASCVD 严重程度的潜在机制尚未阐明。

已有研究表明一种可能的机制是血浆中高水平的 RC 可能会使血管的通透性增加,相较于 LDL, RC 更易被巨噬细胞捕获并吸收进而加速泡沫细胞的形成,同时 RC 可释放细胞因子促进炎症反应和凝血级联反应诱使稳定斑块破裂进而导致不良心血管事件的发生[2]。因此本研究着眼于 RC、non-HDL 和脂蛋白(a) 此类非传统指标与 ASCVD 患者冠脉狭窄程度的相关性,最终也证明了高 RC 水平与 AMI 患者冠脉病变范围相关。

RC 既是残留风险标志物也是致病因素。一项纳入 41,928 例丹麦人,随访时间超过 10 年,终点为缺血性心脏病(Ischemic Heart Disease, IHD)的前瞻性研究评估了 RC 升高与 IHD 风险的预测能力,且不止一项研究发现升高的 RC 是 IHD 的重要预测因素[6] [7]。但靶向降低 RC 在一级预防中的潜在价值以及其相较于常规调脂治疗的益处有待进一步研究[8]。Georg 等在一项多中心病例对照研究中发现 RC 与早发 AMI 密切相关并可能成为年轻患者的一个新的潜在风险标记物[9]。此外在他汀类药物治疗后的高危急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)患者群体中,RC 对于预测 MACEs 的发生有重要价值, Si Van Nguyen 等的一项前瞻性研究共纳入 190 名研究对象,研究 ACS 后服用他汀类药物治疗后的高危患者中 RC 的预测价值,研究经过最长 70 个月的随访后,共 42 名患者继发 MACEs 事件,多变量 Cox 分析显示 RC 水平较高(≥ 5.4 毫克/分升)是继发心血管事件的重要风险因素[10]。RC 亦是支架内再狭窄(In-Stent Restenosis, ISR)的强有力预测因子, QIN 等针对 2701 名 DM 合并 CAD 患者进行血管造影随访发现,RC 是 ISR 的独立危险因素,该研究进一步强调了致动脉粥样硬化脂质和 RC 在心血管病理学(如 ISR)中的重要性,尤其是在 DM 患者中,医生应采取措施将 RC 水平降至 0.505 mmol/L 以下,以更好地预防 ISR 的发生[11]。在肥胖、DM 及代谢综合征人群中,脂代谢紊乱较其他群体存在着更为复杂的机制。作为 TRLs 的胆固醇成分,RC 在胰岛素抵抗状态下过度分泌[12],在 DM 合并 CAD 的发病机制中起着至关重要的作用。Olga Castañer 等的研究结果表明,在糖尿病和肥胖高发病率的地中海高危人群队列中, TG 和 RC 与心血管疾病结局相关,独立于生活方式和其他心血管危险因素,RC 应被视为该人群的优先治疗目标[8]。在不同糖代谢状态患者中,与糖尿病前期和非糖尿病人群亚组相比,经 PCI 治疗的 DM 患者和 NSTEMI-ACS 患者的 RC 估计值与 MACEs 显著相关[13]。总而言之,在糖尿病和非糖尿病 ACS 患者中,RC 异常升高与预后不良密切相关;然而,RC 在糖尿病患者中的预后价值可能更高。随机临床试验有助于进一步明确降低此类患者的 RC 是否可以降低未来心血管风险[14]。

本研究结果发现两组 AMI 患者的 RC、non-HDL 及 TG 均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明 RC 与 AMI 发病有关($P < 0.05$)。另外两组 AMI 患者的 HDL 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在通过 ROC 曲线进一步分析其在 AMI 中诊断的预测价值发现,RC 曲线下面积最大,说明在 AMI 中 RC 的预测价值优于 non-HDL 及 LDL。在这项研究中两组 LDL 和 TC 差异无统计学意义,考虑是 DM 患者在接受降糖治疗的同时进行了调脂治疗,以致 TC 以及 LDL 的水平低于非 DM 组,但降糖及降脂治疗均不达标进而导致动脉粥样硬化持续进展。

首先,作为一项事后分析,我们的调查未能对患有糖尿病和非糖尿病患者的残余胆固醇的预测能力进行严格的控制和直接比较。其次,我们不确定遗传变异对残留胆固醇和其他脂质参数的影响,以及随后对总体结果的影响。最后,本研究中的所有患者都是中国人,因此应谨慎地进行结果解释并推广到其他种族,因为不同种族之间存在不同的代谢水平。

参考文献

- [1] Varbo, A. and Nordestgaard, B.G. (2014) Remnant Cholesterol and Ischemic Heart Disease. *Current Opinion in Lipidology*, 25, 266-273. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000093>
- [2] Mach, F., Baigent, C., et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *European Heart Journal*, 41, 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

-
- [3] Chait, A. and Goldberg, I. (2017) Treatment of Dyslipidemia in Diabetes: Recent Advances and Remaining Questions. *Current Diabetes Reports*, **17**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0942-8>
- [4] Nakamura, T., *et al.* (2005) Remnant Lipoproteinemia Is a Risk Factor for Endothelial Vasomotor Dysfunction and Coronary Artery Disease in Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis*, **181**, 321-327. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.012>
- [5] Nordestgaard, B.G., Langlois, M.R., *et al.* (2020) Quantifying Atherogenic Lipoproteins for Lipid-Lowering Strategies: Consensus-Based Recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis*, **294**, 46-61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005>
- [6] Quispe, R., *et al.* (2021) Remnant Cholesterol Predicts Cardiovascular Disease beyond LDL and ApoB: A Primary Prevention Study. *European Heart Journal*, **42**, 4324-4332. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab432>
- [7] Doi, T., *et al.* (2022) Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **79**, 2383-2397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.384>
- [8] Castaner, O., *et al.* (2020) Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated with Incident Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 2712-2724. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.008>
- [9] Goliash, G., *et al.* (2015) Premature Myocardial Infarction Is Strongly Associated with Increased Levels of Remnant Cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*, **9**, 801-806. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.009>
- [10] Nguyen, S.V., *et al.* (2014) High Remnant Lipoprotein Predicts Recurrent Cardiovascular Events on Statin Treatment after Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal*, **78**, 2492-2500. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0380>
- [11] Qin, Z., Zhou, K., Li, Y., *et al.* (2019) Remnant Lipoproteins Play an Important Role of In-Stent Restenosis in Type 2 Diabetes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Single-Centre Observational Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0819-z>
- [12] Schaefer, E.J., McNamara, J.R., Shah, P.K., Nakajima, K., *et al.* (2002) Elevated Remnant-Like Particle Cholesterol and Triglyceride Levels in Diabetic Men and Women in the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, **25**, 989-994. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.989>
- [13] Zhao, Q., Zhang, T., *et al.* (2020) Prognostic Impact of Estimated Remnant-Like Particle Cholesterol in Patients with Differing Glycometabolic Status: An Observational Cohort Study from China. *Lipids in Health and Disease*, **19**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01355-y>
- [14] Shao, Q., Yang, Z., Wang, Y., *et al.* (2022) Elevated Remnant Cholesterol Is Associated with Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **29**, 1808-1822. <https://doi.org/10.5551/jat.63397>