

脂蛋白a与冠状动脉慢血流现象的关系

高亮^{1*}, 邵琦¹, 王有志¹, 尹磊^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘要

目的: 众多研究已证实脂蛋白a[Lp(a)]是冠心病的重要风险因素, 冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是一个真实存在的血管造影现象, 目前两者之间关系尚不清楚。因此我们旨在研究Lp(a)和CSFP之间的关系。方法: 选取我院2019年7月~2022年7月因疑似冠状动脉疾病接受冠状动脉造影检查发现CSFP的患者120例作为CSFP组, 随机选取120例冠脉血流正常患者作为Non-CSFP组。比较两组患者临床资料及相关实验室检查指标。结论: Lp(a)是CSFP独立风险因素, 其浓度随着涉及血管数量的增加而增加, Lp(a)可以预测CSFP的发生和严重程度。

关键词

冠状动脉慢血流现象, CSFP脂蛋白a Lp(a)

Relationship between Lipoprotein a and Coronary Slow Flow Phenomenon

Liang Gao^{1*}, Qi Shao¹, Youzhi Wang¹, Lei Yin^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Objective: Many studies have confirmed that lipoprotein a is an important risk factor of coronary heart disease, and coronary slow flow phenomenon (CSFP) is a real angiography phenomenon. At present, the relationship between the two remains unclear. Therefore, we aim to study the rela-

*第一作者。

#通讯作者 Email: 18661806937@163.com

relationship between Lp(a) and CSFP. Methods: A total of 120 patients with CSFP detected by coronary angiography in our hospital from July 2019 to July 2022 due to suspected coronary artery disease were selected as the CSFP group, and 120 patients with normal coronary blood flow were randomly selected as the Non-CSFP group. The clinical data and related laboratory test indexes were compared between the two groups. Conclusion: Lp(a) is an independent risk factor for CSFP, and its concentration increases with the number of involved vessels. Lp(a) can predict the occurrence and severity of CSFP.

Keywords

Coronary Slow Flow Phenomenon, CSFP Lipoprotein a Lp(a)

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

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是一个真实存在的血管造影现象[1], 表现为有胸闷、胸痛等类似心绞痛症状, 而冠脉造影发现冠状动脉血管正常或有轻度狭窄, 但远端血流减慢。近年来随着冠状动脉介入手术增多, CSFP 检出率也相应增加, 调查发现 CSFP 的患病率为 1%~7% [2]。尽管研究表明微血管冠状动脉功能障碍、氧化应激、炎症与 CSFP 相关[3] [4] [5], 但目前其确切机制尚不清楚, 众多研究认为 CSFP 是冠状动脉粥样硬化的早期阶段[6]。

Lp(a) [7]是由低密度脂蛋白(LDL)样颗粒与载脂蛋白 a [Apo(a)]共价连接构成的大分子, 其 LDL 部分是由胆固醇酯跟甘油三酯组成的中心核被游离胆固醇、磷脂及 1 分子的载脂蛋白(B) [Apo(B)]包裹形成。其结构高度异质, 在整个生命过程中相对稳定。Lp(a)具有致动脉粥样硬化机制, 主要包括 LDL 的直接促动脉粥样硬化作用和 Apo(a)对纤溶酶原激活的抑制所起到的促血栓形成机制。Paul Welsh [8]等人通过研究英国生物银行 41 万样本的血清 Lp(a)与冠心病的相关性, 认为 Lp(a)升高可预测心血管疾病。但 Lp(a)与 CSFP 的关系尚不清楚, 我们旨在研究 Lp(a)与 CSFP 之间的关系。

2. 方法

2.1. 研究对象

回顾性的收集 2019 年 7 月~2022 年 7 月因胸痛于青岛大学附属医院行介入治疗的患者, 筛选符合 CSFP 诊断标准的患者 120 例纳入 CSFP 组, 同期冠脉造影正常的 120 例患者纳入 Non-CSFP 组。所有患者行冠脉造影检查前均签署冠脉造影检查知情同意书。

2.2. 排除标准

年龄超过 80 周岁、既往心肌梗死、既往血运重建史、冠状动脉扩张或痉挛、先天性心脏病、心肌病、心律失常、器质性心脏瓣膜病、风湿性疾病等炎性疾病、严重肝或肾衰竭、急性或慢性感染或肺病、外周血管疾病、血液病和贫血以及近三月服用影响脂质代谢类药物。

2.3. 冠脉造影标准

目前 CSFP 仍是需采用 Judkins 技术经皮冠状动脉造影来评估与诊断, 其诊断标准[9]: 一、无梗阻性

心外膜冠状动脉疾病的证据(血管狭窄程度 $\leq 40\%$)。二、远端血管造影显影延迟, TIMI 血流 2 级(即需要 ≥ 3 次心动周期造影剂才能充盈远端血管)。三、至少一个心外膜血管的远端血管显影延迟。四、排除冠脉慢血流的次要原因, 包括以下原因: 无复流现象、冠状动脉栓塞、冠状动脉扩张、给与外源性血管收缩剂。所有造影结果均有两名经验丰富的心脏病专家评估后得出。

2.4. 临床资料搜集

临床资料包括: 年龄(age), 性别(sex), 吸烟史(History of smoking), 饮酒史(History of drinking), 体重指数(BMI), 高血压(Hypertension)、糖尿病病史(Diabetes mellitus), 空腹血糖(Fasting glucose), 甘油三酯(TG), 总胆固醇(TC), 载脂蛋白 A1 [Apo(a-1)], Apo(B), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), Lp(a)。

2.5. 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。连续变量资料采用 Shapiro-Wilks 方法进行正态性检验, 符合正态分布连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间均数差异采用 t 检验; 非正态分布类型数据用 M (P_{25} , P_{75})表示, 组间中位数比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量计算百分比, 组间比较应用 χ^2 检验。单因素、多因素分析采用二元 Logistic 回归模型。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价 Lp(a)浓度对 CSFP 的诊断价值。以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者的基本特征比较

CSFP 组患者存在饮酒史的比例高于 Non-CSFP 组, 组间比较差异有统计学意义($p < 0.05$); 两组患者平均年龄、性别、BMI、吸烟史、合并高血压病史、合并糖尿病史的比较, 差异无统计学意义($p > 0.05$)。详见表 1。

Table 1. Baseline data and clinical features of both groups
表 1. 两组基线资料和临床特征

Variables	CSFP (n = 120)	Non-CSFP (n = 120)	P value
	Mean \pm SD/n (%)	Mean \pm SD/n (%)	
age, year	61.43 \pm 8.73	58.24 \pm 8.48	0.064
sex, n (%)			
female	49 (40.8)	64 (53.3)	0.052
male	71 (59.2)	56 (46.7)	
BMI, kg/m ²	26.03 \pm 3.02	25.55 \pm 3.05	0.221
History of drinking, n (%)	26 (21.7)	11 (9.2)	0.007
History of smoking, n (%)	37 (30.8)	24 (20)	0.054
Hypertension, n (%)	58 (48.3)	56 (46.7)	0.796
Diabetes mellitus, n (%)	13 (10.8)	15 (12.5)	0.688

3.2. 两组间生化指标比较

CSFP 组 Lp(a)、TG 浓度高于 Non-CSFP 组, 差异有统计学意义($p < 0.05$); Fasting glucose、TC、Apo(a1)、

Apo(B)、HDL-C、LDL-C 两组之间差异无统计学意义($p > 0.05$)。详见表 2。

Table 2. Laboratory test indicators of both groups

表 2. 两组实验室检验指标

Variables	CSFP (n = 120)	Non-CSFP (n = 120)	P value
	Mean \pm SD/n (%)	Mean \pm SD/n (%)	
Fasting glucose, mmol/L	5.29 (4.78~5.87)	5.25 (4.80~5.70)	0.480
TG, mmol/L	1.48 (1.02~2.10)	1.24 (0.87~1.67)	0.004
TC, mmol/L	4.34 (3.73~5.06)	4.14 (3.38~5.01)	0.241
Apo(a1), g/L	1.36 (1.22~1.55)	1.40 (1.25~1.59)	0.674
Apo(B), g/L	0.86 (0.70~1.01)	0.77 (0.59~1.01)	0.028
HDL-C, mmol/L	1.25 (1.09~1.51)	1.30 (1.03~1.46)	0.850
LDL-C, mmol/L	2.44 (2.00~3.10)	2.38 (1.69~3.05)	0.319
Lp(a), mg/L	251.40 (141.70~456.50)	109.00 (73.50~183.50)	0.000

3.3. CSFP 组患者造影检查结果

CSFP 组患者中血管病变累及前降支(LAD)者为 102 人, 累及右冠状动脉(ROC)者为 76 人, 累及回旋支(LCX)者为 60 人。累计侵犯 1 支血管的患者为 46 人, 累计侵犯 2 支血管的患者为 30 人, 累计侵犯 3 支血管的患者为 44 人。CSFP 患者侵犯的主要血管为 LAD (85%), 其次为 ROC (63.3%), 及 LCX (50%); 大多累计侵犯 1 支血管(38.3%)。Lp(a)浓度随着 CSFP 患者累及血管的数量增加而增加。详见图 1。

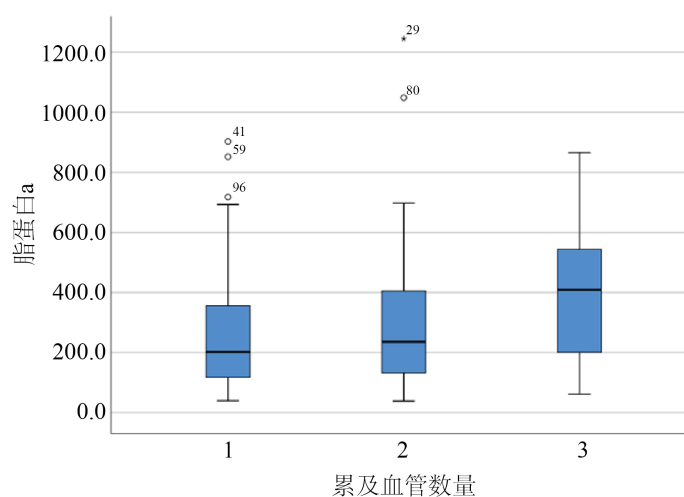


Figure 1. Correlation between the number of vessels involved in CSFP and the concentration of Lp(a)

图 1. CSFP 累及血管数量与脂蛋白 a 浓度的相关性

3.4. CSFP 危险因素的 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析提示, 脂蛋白 a、甘油三酯为 CSFP 的危险因素($p < 0.05$)。脂蛋白 a 优势比: 1.529, 95%置信区间[CI] 1.330~1.758, $p < 0.001$, 即脂蛋白 a 浓度每增加 50 个单位研究人群中 CSFP 患

病率增加 52.9%。详见表 3。

Table 3. Univariate and multivariate logistic regression analysis of risk factors for CSFP

表 3. CSFP 风险因素的单变量和多变量 logistic 回归分析

Variables	Univariate regression analysis		Multivariate regression analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p Value	Odds ratio (95% CI)	p Value
age	1.067 (1.027~1.109)	0.201		
History of drinking	2.741 (1.286~5.843)	0.229		
History of smoking	1.783 (0.987~3.222)	0.055		
Hypertension	1.069 (0.644~1.775)	0.769		
Diabetes mellitus	0.850 (0.386~1.874)	0.688		
BMI, kg/m ²	1.054 (0.969~1.147)	0.220		
TC, mmol/L	1.109 (0.882~1.393)	0.375		
TG, mmol/L	1.470 (1.080~2.001)	0.014	1.572 (1.050~2.354)	0.028
HDL-C, mmol/L	1.204 (0.546~2.656)	0.646		
LDL-C, mmol/L	1.109 (0.833~1.477)	0.479		
Lp(a)/50, mg/L	1.480 (1.303~1.681)	0.000	1.529 (1.330~1.758)	0.000

3.5. 脂蛋白 a 浓度的诊断价值

ROC 曲线用于评估脂蛋白 a 浓度对 CSFP 的诊断价值。ROC 曲线显示曲线下的面积为 0.776 (95%CI 0.718~0.835, $p < 0.001$), 截断值为 250.77 mg/L, 脂蛋白 a 预测 CSFP 的存在, 敏感性为 50.8%, 特异性为 93.3%。甘油三酯曲线下面积为 0.606 (95%CI 0.535~0.677, $p < 0.005$), 脂蛋白 a 浓度预测能力较甘油三酯更高。详见图 2。

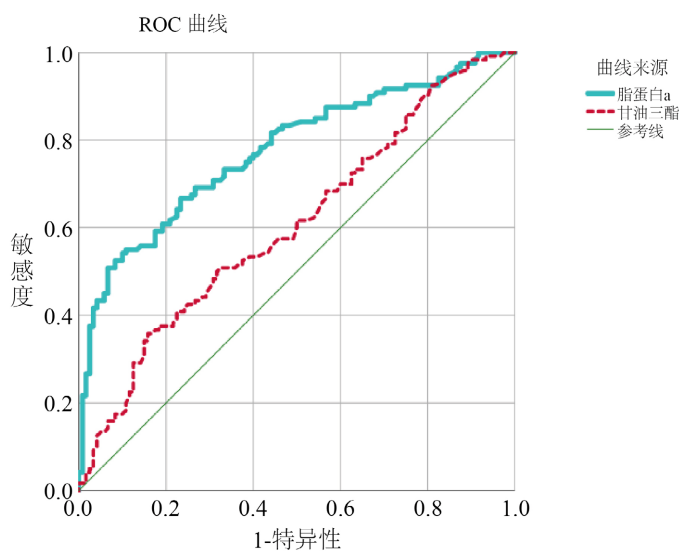


Figure 2. Receiver operation characteristic (ROC) curve analysis of Lp(a) for predicting CSFP

图 2. 用于预测 CSFP 的 Lp(a) 的受试者操作特征(ROC)曲线分析

4. 讨论

在本研究中,我们研究了接受冠状动脉造影检查患者的脂蛋白 a 浓度与 CSFP 之间的可能关系。我们的研究表明,CSFP 患者的脂蛋白 a 水平显著升高,并随着侵犯血管数量的增加而增加。多变量回归分析表明,Lp(a)是 CSFP 的独立预测因子。ROC 曲线分析表明,Lp(a)浓度的截断值足以以高灵敏度和特异性区分 CSFP 和非 CSFP 个体。据我们所知,这是文献中首次报道 Lp(a)和 CSFP 之间关系的研究。

CSFP 是具有特定特征、致病机制和特定诊断标准的独特实体,由 Tambe [1]等人在 1972 年首先发现并描述了这种现象。尽管 CSFP 的确切病理生理学尚不清楚,但微血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化被认为与此有关。患者因胸痛入院行冠脉造影检查时发现此现象,调查发现,超过 80% 的患者出现反复胸痛,大多数发生在休息时,几乎 20% 的受影响患者[10]需要再次入院治疗。为了对冠状动脉微血管功能障碍引起的缺血性症状的诊断标准进行标准化,冠状动脉血管运动障碍国际研究小组将 CSFP 定为微血管心绞痛的一条诊断标准[11]。V Gökhan Cin [3]等人利用血管内超声技术和流速测量,发现 CSFP 患者具有弥漫性内膜增厚、冠状血管壁广泛钙化和非阻塞性动脉粥样硬化性冠状动脉改变。Huseyin Altug Cakmak [12]等人采用酶联免疫吸附测定法测量 CSFP 患者血清中内脂素水平明显高于对照组,而内脂素被证明在动脉粥样硬化、肥胖和 2 型糖尿病中水平增加,这些数据证明,CSFP 可能反映心外膜血管的弥漫性、非阻塞性动脉粥样硬化疾病以及微血管疾病,我们有理由认为 CSFP 是冠心病的一种亚型。

血脂异常早已被证实有助于动脉粥样硬化的发展,低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白、中密度脂蛋白、甘油三酯、脂蛋白(a)都倾向于促进动脉粥样硬化。Gonul Aciksari [13]等人通过对 84 位 CSFP 患者及 83 位对照组患者生化指标的分析,发现 CSFP 患者甘油三酯水平更高($p < 0.001$),且 ROC 曲线表明甘油三酯对 CSFP 存在诊断价值,我们的结果支持了该结论。Lp(a)可以通过促进动脉粥样硬化或增加血栓形成风险来影响心肌梗死的风险。先前的研究表明 Lp(a)参与动脉粥样硬化的形成过程,包括进入动脉内膜并促进泡沫细胞形成以及平滑肌细胞的增殖[14]。近期一项 Meta [15]分析表明,与 Lp(a) < 15 mg/dL 的患者相比,Lp(a)浓度高于 50 mg/dL 的患者发生心血管事件的风险高 35%。Michelle L O'Donoghue [16]等人进行了一项依洛尤单抗与安慰剂在已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病患者中的随机试验(中位随访,2.2 年),发现 Lp(a)水平越高与确诊心血管疾病患者发生心血管事件的风险增加有关。Zhu [17]等人对 679 名冠心病患者进行了一项横断面研究,Logistic 回归分析显示患者 Lp(a)水平与狭窄冠状动脉数量独立相关,认为 Lp(a)可能是预测冠心病严重程度的有用标志物。我们的研究表明,CSFP 组患者的 Lp(a)浓度明显高于 Non-CSFP 组,并且随着侵犯血管数量的增多而升高,这些发现表明 Lp(a)可能是 CSFP 的致病因素,并对 CSFP 的严重程度起重要作用。

本研究也存在一定的不足,如本研究为一单中心、回顾性研究,同时没有进行随访,未来有必要进一步开展多中心及大规模的研究。

5. 结论

综上所述,脂蛋白 a 是 CSFP 独立风险因素,此外其浓度随着涉及血管数量的增加而增加,脂蛋白 a 可以预测 CSFP 的发生和严重程度。我们应该在临床实践和进一步研究中关注 CSFP 患者的脂蛋白 a 水平。

伦理要求

本研究已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会审批。

参考文献

- [1] Tambe, A.A., *et al.* (1972) Angina Pectoris and Slow Flow Velocity of Dye in Coronary Arteries—A New Angio-

- graphic Finding. *American Heart Journal*, **84**, 66-71. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(72\)90307-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(72)90307-9)
- [2] Saadat, M., *et al.* (2019) Discrimination between Obstructive Coronary Artery Disease and Cardiac Syndrome X in Women with Typical Angina and Positive Exercise Test; Utility of Cardiovascular Risk Calculators. *Medicina (Kaunas)*, **55**, 12. <https://doi.org/10.3390/medicina55010012>
- [3] Cin, V.G., *et al.* (2003) Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japanese Heart Journal*, **44**, 907-919. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.907>
- [4] Sezgin, A.T., *et al.* (2003) Vascular Endothelial Function in Patients with Slow Coronary Flow. *Coronary Artery Disease*, **14**, 155-161. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00008>
- [5] Zhang, X., Ding, J. and Xia, S. (2021) A Preliminary Study of MMP-9 and sCD40L in Patients with Coronary Slow Flow. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 657-663. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2271>
- [6] Fragasso, G., *et al.* (2009) Coronary Slow-Flow Causing Transient Myocardial Hypoperfusion in Patients with Cardiac Syndrome X: Long-Term Clinical and Functional Prognosis. *International Journal of Cardiology*, **137**, 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.070>
- [7] Carmena, R., Duriez, P. and Fruchart, J.C. (2004) Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Circulation*, **109**, III2-III7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44>
- [8] Welsh, P., *et al.* (2022) Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Prediction, Attributable Risk Fraction, and Estimating Benefits from Novel Interventions. *European Journal of Preventive Cardiology*, **28**, 1991-2000. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa063>
- [9] Beltrame, J.F. (2012) Defining the Coronary Slow Flow Phenomenon. *Circulation Journal*, **76**, 818-820. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0205>
- [10] Yolcu, M., *et al.* (2020) New Indicator of Cellular Ischemia in Coronary Slow-Flow Phenomenon: Cell-Free DNA. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, **48**, 558-565. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.45605>
- [11] Ong, P., *et al.* (2018) International Standardization of Diagnostic Criteria for Microvascular Angina. *International Journal of Cardiology*, **250**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
- [12] Cakmak, H.A., *et al.* (2015) Relationship between Serum Visfatin Levels and Coronary Slow-Flow Phenomenon. *Herz*, **40**, 921-928. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4313-4>
- [13] Aciksari, G., *et al.* (2021) The Relationship between Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Coronary Slow-Flow Phenomenon. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **38**, 5-13. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-398796/v1>
- [14] Kamstrup, P.R., *et al.* (2008) Pentanucleotide Repeat Polymorphism, Lipoprotein(a) Levels, and Risk of Ischemic Heart Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 3769-3776. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0830>
- [15] Willeit, P., *et al.* (2018) Baseline and On-Statin Treatment Lipoprotein(a) Levels for Prediction of Cardiovascular Events: Individual Patient-Data Meta-Analysis of Statin Outcome Trials. *The Lancet*, **392**, 1311-1320. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
- [16] O'Donoghue, M.L., *et al.* (2019) Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*, **139**, 1483-1492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>
- [17] Zhu, L., *et al.* (2016) Plasma Lipoprotein(a) Levels Are Associated with the Severity of Coronaryheart Disease in Han Chinese People. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **46**, 1033-1041. <https://doi.org/10.3906/sag-1502-74>