

探讨Non-HDL-C、LP(a)与ACS患者冠脉狭窄程度的关系

杨倩¹, 匡时权^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院心内科, 云南 大理

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘要

目的: 探究non-HDL-C、LP(a)与急性冠脉综合征患者冠脉病变严重程度的关系, 为急性冠脉综合征患者的调脂策略提供思路。方法: 选取2020年10月~2022年10月就诊于大理大学第一附属医院心血管内科诊断急性冠脉综合征并接受急诊冠状动脉造影手术的患者, 收集纳入对象的临床资料。结果: 冠状动脉极重度狭窄组的LDL-c、TG、TC、non-HDL-C、LP(a)水平较高。LP(a)、吸烟、糖尿病、高血压、non-HDL-C、LDL-c、BMI均为Gensini评分升高的独立危险因素。绘制ROC曲线发现, LP(a)、non-HDL-C预测冠状动脉重度狭窄的最佳截断值分别为21.25 mmol/l、3.645 mmol/l。结论: non-HDL-C、LP(a)是ACS患者冠脉狭窄程度的独立预测危险因素, 其中LP(a)预测的特异性和敏感性较non-HDL-C强。

关键词

LP(a), Non-HDL-C, 冠状动脉狭窄程度, 急性冠脉综合征

To Explore the Relationship between Non-HDL-C and LP(a) and Coronary Stenosis in ACS Patients

Qian Yang¹, Shiquan Kuang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the relationship between non-HDL-C, LP(a) and the severity of coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome, and to provide ideas for the strategy of lipid regulation in patients with acute coronary syndrome. **Methods:** Patients diagnosed with acute coronary syndrome and receiving emergency coronary angiography were selected from the Department of Cardiovascular Medicine of the First Affiliated Hospital of Dali University from October 2020 to October 2022, and clinical data of the included subjects were collected. **Results:** The levels of LDL-c, TG, TC, non-HDL-C, LP(a) were higher in the extremely severe coronary artery stenosis group. LP(a), smoking, diabetes, hypertension, non-HDL-C, LDL-c and BMI were all independent risk factors for elevated Gensini score. ROC curve showed that the optimal cut-off values of LP(a) and non-HDL-C for predicting severe coronary artery stenosis were 21.25 mmol/l and 3.645 mmol/l, respectively. **Conclusion:** Non-HDL-C and LP(a) are independent risk factors for predicting the degree of coronary artery stenosis in patients with ACS, and the specificity and sensitivity of LP(a) are stronger than that of non-HDL-C.

Keywords

LP(a), Non-HDL-C, Degree of Coronary Artery Stenosis, Acute Coronary Syndrome

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

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征。随着冠状动脉造影术的开展, ACS 患者的急性期病死率大幅度下降, 但是发病率及远期生存率仍不容乐观。根据世界卫生组织报告[1], 血脂异常与全球一半以上的缺血性心脏病病例显著相关。传统的血脂异常管理方法主要集中在低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 然而尽管它被广泛用于预测心血管风险, 但由于多种原因, 它已成为一个次优标记。首先, LDL-c 浓度只反映 LDL 颗粒中胆固醇的含量。其次, 在高甘油三酯血症(TG > 200 mg/dl)患者及健康个体中, LDL-C 给出了错误的预测结果[2] [3]。除此之外, LDL-C 的估计需要空腹样本, 这导致了报告的延迟, 给患者和临床医生造成了不便。流行病学研究证明, 非高密度脂蛋白胆固醇(non high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)与冠状动脉疾病风险的相关性比 LDL-C 更强[4]。而脂蛋白(a) (Lipoprotein(a), LP(a))近年来也被认为是促进动脉粥样硬化及血栓形成的独立危险因素[5]。因此, non-HDL-C 和 LP(a)可能与 LDL-C 一样是 ACS 患者冠状动脉病变的潜在预测因子。本文从该角度出发, 旨在探究 non-HDL-C、LP(a)与急性冠脉综合征患者冠脉病变严重程度的关系, 为 ACS 患者在一级、二级预防的调脂策略提供思路。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

选取 2020 年 10 月~2022 年 10 月就诊于大理大学第一附属医院心血管内科的诊断急性冠脉综合征并

接受急诊冠状动脉造影手术的患者, 根据纳入标准及排除标准, 最后剩余 877 例研究对象。

2.1.1. 纳入标准

1) 急性冠脉综合征诊断符合急性冠脉综合征相关诊疗指南; 2) 所有患者均型冠状动脉造影术; 3) 及家属均知情同意。

2.1.2. 排除标准

1) 有冠状动脉造影术禁忌症; 2) 合并血液系统疾病、自身免疫性疾病、感染或炎性疾病、恶性肿瘤、严重的肝肾疾病者; 3) 近 3 个月曾服用调脂药物。

2.2. 临床资料采集

收集研究对象基本临床资料、心血管危险因素和既往病史、血液标本信息、影像学指标及手术记录等。

2.3. 冠状动脉狭窄程度评估标准

所有患者均进行冠状动脉造影, 每支血管采用最佳多体位造影, 将病变血管分为左主干、左前降支、对角支、回旋支和右冠状动脉、后侧支。Gensini 评分标准: 狭窄程度 < 25% 记为 1 分, 25%~50% 计为 2 分, 51%~75% 计为 4 分, 76%~90% 计为 8 分, 91%~99% 计为 16 分, 100% 计为 32 分。冠状动脉病变节段狭窄程度对应的分值乘以相应系数即为 Gensini 最终评分: 左主干乘 5; 前降支近段乘 2.5, 中段乘 1.5, 远段乘 1; 对角支 D1 乘 1, D2 乘 0.5; 回旋支近段乘 2.5, 中远段乘 1; 钝缘支、右冠状动脉近、中、远段和后降支均乘 1。

2.4. 统计学方法

应用 SPSS26.0 统计学软件对本研究数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示, 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位间距表示, 计数资料数据以百分数表示, 用多因素 Logistic 回归分析进行多个变量与 Gensini 评分的相关性分析。绘制 LP(a)和 non-HDL-C 预测严重冠状动脉病变的 ROC 曲线并计算最佳截断值。

3. 结果

3.1. 不同冠状动脉狭窄程度的血脂水平对比

根据 Gensini 评分进行四分位法分组: 轻度狭窄组: 0~25 分; 中度狭窄组: 26~41 分; 重度狭窄组: 42~60 分; 极重度狭窄组: 61 分以上, 进行组间血脂水平的比较。结果显示: 组 4 的 LDL-c、TG、TC、non-HDL-C、LP(a)水平较高, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。

Table 1. Lipid contrast of different degrees of coronary artery stenosis

表 1. 不同冠状动脉狭窄程度的血脂对比

变量	轻度狭窄组	中度狭窄组	重度狭窄组	极重度狭窄组	X ² /t 值	P 值
LDL-c (mmol/l)	2.49 ± 0.99	2.58 ± 0.93	2.77 ± 0.95	3.09 ± 0.98	15.758	<0.001
TG (mmol/l)	2.06 ± 1.53	2.15 ± 1.74	2.10 ± 1.67	2.33 ± 1.77	1.050	0.370
TC (mmol/l)	4.55 ± 1.02	4.61 ± 1.95	4.83 ± 1.37	5.18 ± 1.19	11.732	<0.001
non-HDL-C (mmol/l)	3.41 ± 1.02	3.50 ± 1.19	3.73 ± 1.30	4.08 ± 1.15	14.004	<0.001
Lp(a) (mmol/l)	13.5 (8.30, 25.46)	16.8 (10.23~35.77)	26.88 (12.63~48.25)	34.61 (15.20~64.86)	5.023	<0.001

3.2. 冠状动脉狭窄程度的有序 Logistic 回归分析

以冠状动脉狭窄程度作为因变量, 将单因素有序 logistic 回归中 $P < 0.05$ 的自变量纳入多因素有序 logistic 回归中, 结果显示 LP(a)、吸烟、糖尿病、高血压、non-HDL-C、LDL-c、BMI 均为 Gensini 评分升高的独立危险因素。OR (95% CI) 分别为: 1.036 (1.030~1.041)、1.761 (1.310~2.368)、1.553 (1.109~2.173)、1.337 (1.031~1.732)、2.054 (1.396~3.023)、1.566 (1.365~1.797)、1.023 (1.011~1.035) (表 2)。

Table 2. Ordered logistic regression analysis of coronary artery stenosis

表 2. 冠状动脉狭窄程度的有序 logistic 回归分析

变量	单因素 logistic 回归		多因素 logistic 回归	
	P 值	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)
Lp(a) (mmol/l)	<0.001	1.036 (1.031~1.042)	<0.001	1.036 (1.030~1.041)
吸烟	0.001	1.634 (1.235~2.161)	<0.001	1.761 (1.310~2.368)
糖尿病	0.002	1.656 (1.206~2.274)	0.010	1.553 (1.109~2.173)
高血压	<0.001	1.860 (1.461~2.369)	0.028	1.337 (1.031~1.732)
non-HDL-C (mmol/l)	<0.001	1.427 (1.287~1.583)	<0.001	2.054 (1.396~3.023)
LDL-c (mmol/l)	<0.001	1.557 (1.367~1.775)	<0.001	1.566 (1.365~1.797)

3.3. LP(a)、Non-HDL-C 预测冠状动脉重度狭窄的 ROC 曲线

以 non-HDL-C、LP(a)为检验变量、冠状动脉狭窄程度为状态变量得出 ROC 曲线(表 3, 图 1)。根据最佳约登指数, 计算最佳截断值, 并记录所对应的敏感性、特异性。结果显示: LP(a)预测冠状动脉重度狭窄的 AUG 为 0.75, 特异度、敏感度分别为 77.1%、62.4%, 最佳截断值为 21.25 mmol/l; non-HDL-C 预测冠状动脉重度狭窄的 AUG 为 0.64, 特异度、敏感度分别为 65.9%、59.3%, 最佳截断值为 3.645 mmol/l。

Table 3. Comparison of areas under LP(a) and non-HDL-C ROC curves

表 3. LP(a)、non-HDL-C ROC 曲线下面积比较

变量	约登指数	AUG	特异度%	敏感度%	最佳截断值(mmol/l)
LP(a)	0.395	0.75	77.1%	62.4%	21.25
non-HDL-C	0.252	0.64	65.9%	59.3%	3.645

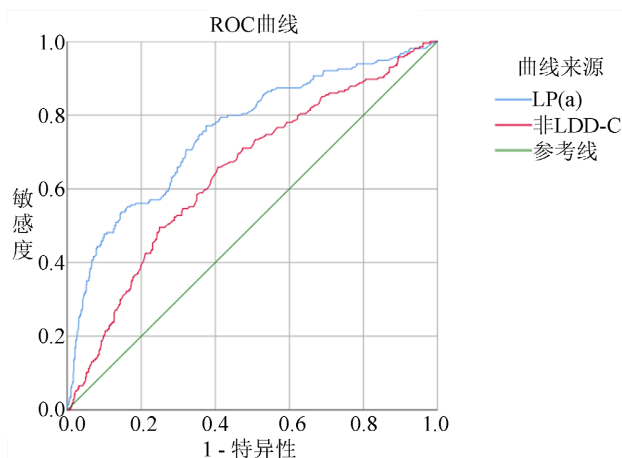


Figure 1. Curves of non-HDL-C and LP(a) for predicting severe coronary artery stenosis

图 1. non-HDL-C、LP(a)预测冠状动脉重度狭窄的 ROC 曲线

4. 讨论

ACS 为个人、社会带来了巨大的健康和经济负担, 血脂异常不仅直接作为疾病的危险因素存在, 并且血脂异常可以辅助临床医生发现患心血管疾病高风险的群体。传统的冠状动脉疾病管理方法主要集中在 LDL-C, LDL-C 通常被认为是动脉粥样硬化进展的一个关键危险因素。但是, 仍有很多残余风险存在, non-HDL-C 和 Lp(a)就是其中之一。

尽管与 LDL-C 相比有很多优势, 但 non-HDL-C 的检测却一直被忽视。在本研究中, non-HDL-C 与 ACS 患者冠状动脉狭窄程度独立相关, 且相关性较 LDL-C 显著, OR (95% CI)分别为 2.054 (1.396~3.023)、1.566 (1.365~1.797)。这与既往的报告的观点一致[6]。non-HDL-C 预测冠状动脉重度狭窄的 AUG 为 0.64, 特异度、敏感度分别为 65.9%、59.3%, 最佳截断值为 3.645 mmol/l。提示在临床工作中, 不仅是关注 LDL-C, 也应该通过有效的手段干预 non-HDL-C 水平。事实上, non-HDL-C 相较于 LDL-C 有很多优势, 首先 non-HDL-C 水平可以通过非空腹样本进行估计, 加快临床决策, 2018 年血脂指南就强调了非空腹样本在临床决策中的效用[7]。其次, non-HDL-C 升高的患者不限制降脂方案的选择, 因为 non-HDL-C 还包括了富含 TG 的脂蛋白。并且, non-HDL-C 的计算不产生额外的费用, 可以通过简单的公式获得, 监测和管理 non-HDL-C 水平可能会使病人和整个医疗系统受益。因此, 我们强烈建议将 non-HDL-C 纳入常规血脂谱, 以更好地诊断和治疗冠状动脉疾病。

流行病学和遗传学证据支持了 LP(a)和心血管疾病之间的联系, 大型孟德尔随机化研究也表明了 LP(a)和心血管疾病的因果关系[8]。LP(a)是氧化磷脂的主要载体, 有抑制纤维蛋白溶解、促进泡沫细胞形成、促进炎症反应的作用[9], 这为上述因果关系提供了机制解释。然而, LP(a)是否可以独立预测 ACS 患者冠状动脉狭窄程度仍存在疑问, 并且 LP(a)目前仍不是预防心血管疾病的治疗目标。在本研究中, LP(a)与 ACS 患者冠状动脉狭窄程度独立相关, OR (95% CI)为 1.036 (1.030~1.041)。LP(a)预测冠状动脉重度狭窄的 AUG 为 0.75, 特异度、敏感度分别为 77.1%、62.4%, 最佳截断值为 21.25 mmol/l。可见 LP(a)预测冠状动脉狭窄的特异度及敏感度均很高。来自观察性和遗传学研究的现有证据支持 LP(a)在动脉粥样硬化发展中的因果作用[5] [10] [11] [12]。虽然大多数观察性和遗传学研究主要是在白人群体中进行的, 但目前没有证据表明这些研究结果不适用于所有种族/民族群体。LP(a)浓度在个体中的波动很小, 主要受基因影响[13], 因此把 LP(a)当做预测标记物的一大优势是具有很强的稳定性。但是目前还需要设计随机前瞻性的试验来提供因果关系的最终证据及证明降低 LP(a)的临床益处。

5. 总结

综上所述, 通过检测 non-HDL-C、LP(a)浓度可以提高我们预测冠状动脉狭窄程度的能力, 通过有效的手段干预两者的浓度或许可以预防冠状动脉的严重病变。

基金项目

云南省教育厅项目(项目编号: 2022Y853)。

参考文献

- [1] Guilbert, J.J. (2003) The World Health Report 2002—Reducing Risks, Promoting Healthy Life. *Education for Health (Abingdon)*, **16**, 230. <https://doi.org/10.1080/1357628031000116808>
- [2] Aggarwal, J., Reddy, S. and Nagtilak, S. (2016) Non-HDL-C: An Alternate to LDL-C for the Diagnosis of Cardiovascular Disease. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, **15**, 1-4.
- [3] Teramoto, T., Sasaki, J., Ishibashi, S., et al. (2013) Comprehensive Risk Management for the Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for the Diagnosis and

- Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases in Japan—2012. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **20**, 603-615. <https://doi.org/10.5551/jat.15867>
- [4] Sniderman, A.D., Williams, K., Contois, J.H., *et al.* (2011) A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **4**, 337-345. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247>
- [5] Nordestgaard, B.G. and Langsted, A. (2016) Lipoprotein(a) as a Cause of Cardiovascular Disease: Insights from Epidemiology, Genetics, and Biology. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1953-1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
- [6] Seki, R., Inoue, K., Yamamoto, S., *et al.* (2017) Non-HDL Cholesterol Is Better than Friedewald-Estimated LDL Cholesterol to Associate with Cardiometabolic Markers. *Journal of BioMedical Research and Clinical Practice*, **2**, 1-6. <https://doi.org/10.15761/BRCP.1000141>
- [7] Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L., *et al.* (2019) 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. *Circulation*, **139**, e1082-e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000698>
- [8] Arsenault, B.J. and Kamstrup, P.R. (2022) Lipoprotein (a) and Cardiovascular and Valvular Diseases: A Genetic Epidemiological Perspective. *Atherosclerosis*, **349**, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015>
- [9] Utermann, G. (2006) Lipoprotein(a). In: Valle, D.L., Antonarakis, S., Ballabio, A., *et al.*, Eds., *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (2001 Ed.), McGraw-Hill, New York.
- [10] Langsted, A., Nordestgaard, B.G. and Kamstrup, P.R. (2019) Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.524>
- [11] Zheng, K.H., Tsimikas, S., Pawade, T., *et al.* (2019) Lipoprotein (a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients with Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 2150-2162. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.070>
- [12] Langsted, A., Kamstrup, P.R. and Nordestgaard, B.G. (2019) High Lipoprotein(a) and High Risk of Mortality. *European Heart Journal*, **40**, 2760-2770. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>
- [13] Burgess, S., Ference, B.A., Staley, J.R., *et al.* (2018) Association of LPA Variants with Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiology*, **3**, 619-627. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470>