

## 脂蛋白(a)及其联合其他血脂指标 对冠心病诊断价值的评价

黄克钧, 朱中玉, 高传玉, 张嘉莹, 陈岩, 牛振民

(河南省人民医院心内科, 河南省郑州市 450003)

[关键词] 内科学; 脂蛋白(a)对冠心病的诊断价值; 临床对照研究; 血脂; 冠心病; 诊断价值

[摘要] 评价脂蛋白(a)及其联合其他血脂指标对冠心病的诊断价值。分析 546 例怀疑冠心病患者(其中经冠状动脉造影确诊的冠心病 354 例, 非冠心病 192 例)的临床资料, 用标准方法检测血脂水平, 比较各个血脂指标的诊断价值。结果发现, 冠心病患者血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)水平及总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值显著高于非冠心病患者, 高密度脂蛋白胆固醇水平明显低于非冠心病患者, 而两组间其他血脂水平无显著性差异。冠心病患者血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)及总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值的异常率显著高于非冠心病患者, 其他血脂指标的异常率在两组无明显差别。脂蛋白(a)对冠心病的预测值及似然比并不优于其他血脂指标, 联合低密度脂蛋白胆固醇可提高阳性预测值及似然比。在 Logistic 多元回归中, 冠心病的危险性与传统的危险因素均呈正相关, 脂蛋白(a)与冠心病的相关性不优于其他指标, 甘油三酯及高密度脂蛋白胆固醇未进入回归模型。结果提示, 脂蛋白(a)对冠心病的预测价值并不优于其他血脂指标, 当联合低密度脂蛋白胆固醇可进一步提高其诊断价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Evaluation of Diagnostic Value of Serum Lipids, Lipoprotein(a) and their Combination in Coronary Heart Disease

HUANG Ke-Jun, ZHU Zhong-Yu, GAO Chuan-Yu, ZHANG Jia-Ying, CHEN Yan, and NIU Zhen-Min

(Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

[KEY WORDS] Serum Lipids; Coronary Heart Disease; Diagnostic Value; Lipoprotein(a); Coronary Arterography

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the diagnostic value of serum lipids, lipoprotein (a) and their combination in coronary heart disease (CHD). **Methods** 546 patients with suspected CHD were enrolled into this study and divided into CHD group ( $n = 354$ ) and non-CHD group ( $n = 192$ ) according to the result of coronary arterography. Their clinical data were analysed by case-control method, and serum lipids were detected by standard method. **Results** Compared with non-CHD group, the levels of serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, lipoprotein (a) and the ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol in CHD group were significantly raised, whereas the level of high density lipoprotein cholesterol were significantly lowered. There was no significant difference in serum triglyceride level and triglyceride/high density lipoprotein cholesterol ratio between two groups. The abnormal rate of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, total cholesterol/high density lipoprotein cholesterol ratio and lipoprotein (a) in CHD group significantly increased, while the abnormal rate of other lipids didn't show significant difference. The predictive value and likelihood ratio of lipoprotein (a) for CHD was not superior to that of other lipids, but when combined with low density lipoprotein cholesterol, these value would further be elevated. In logistic regression model, lipoprotein (a) wasn't more related to CHD risk than other lipids. **Conclusion** The diagnostic value of lipoprotein (a) isn't better than other lipids. When combined with low density lipoprotein cholesterol, it may be regarded as a better predictive marker for CHD.

业已证明, 脂蛋白(a)是冠心病的一项危险因素, 但脂蛋白(a)对冠心病的诊断价值是否高于其他血脂指标尚无定论<sup>[1-7]</sup>。因此, 本文通过较大样本临床资料的分析, 旨在探讨脂蛋白(a)对冠心病的预测

价值是否优于其他血脂指标以及脂蛋白(a)与哪个血脂指标联合能提高预测价值。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

选择因怀疑冠心病而住院的患者 546 例, 男性 405 例, 女性 141 例, 年龄 24~78 岁, 平均年龄 57.53 ± 11.31 岁。排除标准: 1 月内服用过调脂药物;

[收稿日期] 2003-11-17 [修回日期] 2004-05-31

[作者简介] 黄克钧, 副主任医师, 主要研究方向为冠心病及介入心脏病学, E-mail 为 KJH@medmail.com.cn。朱中玉, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为冠心病及其介入治疗。高传玉, 硕士, 主任医师, 主要研究方向为冠心病、心肌病及其介入治疗。

④肝和/或肾功能不全; ④急性心肌梗死发病 24 h 以后到 4 周之内; 存在影响脂质代谢的其他疾病, 如甲状腺功能减低、肾病综合症等。凡符合标准者根据冠状动脉造影结果分为冠心病组 ( $n = 354$ ) 和非冠心病组 ( $n = 192$ ), 两组基本情况见表 1 (Table 1)。冠心病组中, 患者的年龄大, 男性多, 高血压、糖尿病、冠心病家族史及吸烟多 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 而两组患者的体质指数无明显差别 ( $P > 0.05$ )。

表 1. 两组患者的基本情况比较

Table 1. Comparison of general condition of two groups

指 标	非冠心病组 ( $n = 192$ )	冠心病组 ( $n = 354$ )
年龄 (岁)	54.3 ± 11.7	59.3 ± 10.7 <sup>c</sup>
男性 [例 (%)]	119 (61.98%)	286 (80.79%) <sup>c</sup>
体质指数 (kg/m <sup>2</sup> )	26.0 ± 3.4	25.5 ± 3.1
高血压 [例 (%)]	89 (46.35%)	208 (58.76%) <sup>b</sup>
糖尿病 [例 (%)]	16 (8.33%)	66 (18.64%) <sup>c</sup>
家族史 [例 (%)]	17 (8.85%)	66 (18.64%) <sup>b</sup>
吸烟 [例 (%)]	76 (39.58%)	200 (56.5%) <sup>c</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ , 与非冠心病组比较。

## 1.2 体质指数计算

患者于早晨空腹状态下测量身高 (m) 和体重 (kg), 计算体质指数, 为体重 (kg) / 身高 (m)<sup>2</sup>。

## 1.3 血脂检测与异常值的判断

患者在空腹 14 h 后抽血检测血脂, 用酶法测定总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC), 脂蛋白 (a) 用免疫浊度法测定。TC、TG、LDLC 及 HDLC 根据我国《血脂异常防治建议标准》来判定异常与否<sup>[8]</sup>, 即  $TG > 1.7 \text{ mmol/L}$ ,  $TC > 5.72 \text{ mmol/L}$ ,  $LDLC > 3.64 \text{ mmol/L}$ ,  $HDLC < 0.91 \text{ mmol/L}$ 。TC/HDLC 比值  $\geq 5$  视为异常<sup>[9]</sup>, 脂蛋白 (a)  $> 30 \text{ mg/dL}$  为异常。

## 1.4 冠心病的诊断

每例入选者均行冠状动脉造影, 采用标准的 Judkins 法或经右侧桡动脉径路。每个病变均由相互垂直的两个投照体位来确定, 由两名介入心脏病医师来判定。狭窄程度按冠状动脉内径狭窄来表示, 冠状动脉主要血管有  $\geq 50\%$  或者第一级分支有  $\geq 75\%$  狭窄可诊断为冠心病。

## 1.5 统计学方法

所有数据均用 SPSS10.0 统计软件处理, 计量资

料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料用率 (%) 表示。两组间的均数比较采用  $t$  检验, 率的比较用  $\chi^2$  检验, 并计算各自的优势比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI); 评价脂蛋白 (a) 及其他血脂指标的预测价值采用预测值及似然比。多因素分析采用 Logistic 多元回归的方法, 以评估脂蛋白 (a) 及其他血脂指标的异常与冠心病的相关程度; 回归模型以冠心病为因变量, 老年 ( $\geq 60$  岁)  $X_1$ 、男性  $X_2$ 、高血压病  $X_3$ 、糖尿病  $X_4$ 、吸烟  $X_5$  及血脂异常  $X_6$  为自变量, 每次运算在其他自变量不变的条件下仅一个血脂指标作为  $X_6$  进入模型, 多次计算后比较各项血脂指标的回归系数。  $P < 0.05$  为有显著的统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血脂水平的比较

与非冠心病组相比, 冠心病组血清 TC、LDLC 及脂蛋白 (a) 水平明显增高, HDLC 水平则显著降低, TC/HDLC 比值也明显升高。而两组之间 TG 水平及 TG/HDLC 比值则无显著性差异 (表 2, Table 2)。

表 2. 两组患者血脂水平及相关比值变化

Table 2. Variation of serum lipids and related ratio of two groups

指 标	非冠心病组 ( $n = 192$ )	冠心病组 ( $n = 354$ )
总胆固醇 (mmol/L)	4.64 ± 1.12	5.00 ± 1.22 <sup>b</sup>
甘油三酯 (mmol/L)	1.74 ± 1.21	1.74 ± 1.33
LDLC (mmol/L)	2.64 ± 0.89	3.03 ± 1.04 <sup>c</sup>
HDLC (mmol/L)	1.11 ± 0.33	1.05 ± 0.32 <sup>a</sup>
TC/HDLC	4.52 ± 1.53	5.15 ± 2 <sup>c</sup>
TG/HDLC	1.83 ± 1.62	1.92 ± 1.98
脂蛋白 (a) (mg/dL)	19.19 ± 17.45	26 ± 22.58 <sup>c</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ , 与非冠心病组比较。

### 2.2 两组患者血脂异常率及优势比

冠心病患者的 TC、LDLC、脂蛋白 (a) 及 TC/HDLC 比值的异常率显著高于非冠心病患者, 而 TG 的异常率在两组之间无明显差别。LDLC 的优势比最大, 高于脂蛋白 (a), 见表 3 (Table 3)。

### 2.3 血脂指标及其联合对冠心病预测价值的比较

常用的几种血脂指标对冠心病的阳性预测值在 60% ~ 90% 之间, 而阴性预测值则较低, 在 35% ~ 40% 之间, 而脂蛋白 (a) 对冠心病的预测价值并不优于其他血脂指标, 当与 LDLC 联合时, 可进一步将其

表 3. 两组患者血脂异常率、优势比及其 95% 可信区间的比较

Table 3. Comparison of abnormal ratio of serum lipids, OR and its 95% CI about two groups

指标	异常率		OR	95% CI	x <sup>2</sup>	P 值
	非冠心病组 (n= 192)	冠心病组 (n= 354)				
总胆固醇	16. 15%	24. 58%	1. 692	1. 074~ 2. 665	5. 222	0. 022
甘油三酯	38. 02%	36. 44%	0. 935	0. 650~ 1. 344	0. 133	0. 715
LDLC	10. 42%	20. 06%	2. 158	1. 269~ 3. 670	8. 329	0. 004
HDLc	29. 69%	35. 31%	1. 293	0. 885~ 1. 888	1. 771	0. 183
TC/HDLc	30. 73%	46. 61%	1. 968	1. 358~ 2. 852	12. 976	< 0. 001
脂蛋白(a)	18. 23%	30. 79%	1. 996	1. 298~ 3. 069	11. 116	0. 001

阳性预测值提高到 87. 88%。脂蛋白(a) 的阳性似然比并不大于其他血脂指标, 当与 LDLC 联合时, 可进一步将其提高到 3. 93, 各种指标的阴性似然比相差不大( 表 4, Table 4)。

2. 4 血脂异常率与冠心病危险性的评估

冠心病与大多数传统的危险因素, 如老年、男性、高血压、糖尿病、家族史及吸烟均呈正相关( 表 5, Table 5), 而 TC、LDLC 及脂蛋白(a) 均与冠心病有不同程度的相关, 但 HDLC 及 TG 却不在回归方程中。脂蛋白(a) 的  $\beta$  值并不高于其他指标, 当与 LDLC 联合时可将  $\beta$  值提高到 1. 542, 期望值提高到 4. 673, 优于与 TC/HDLc 比值联合( 表 6, Table 6)。

表 4. 血脂指标及其联合对冠心病预测价值

Table 4. Forecasting value of serum lipids and their combination for coronary heart disease

指 标	阳性 预测值	阴性 预测值	阳性 似然比	阴性 似然比
总胆固醇 ↑	73. 73%	37. 62%	1. 52	0. 9
甘油三酯 ↑	63. 86%	34. 59%	0. 96	1. 03
LDLC ↑	78. 02%	37. 8%	1. 93	0. 89
HDLc ↓	68. 68%	37. 09%	1. 19	0. 92
脂蛋白(a) ↑	75. 69%	39. 05%	1. 73	0. 85
TC/HDLc ↑	73. 66%	41. 3%	1. 52	0. 77
脂蛋白(a) + TC/HDLc ↑	85. 71%	37. 89%	3. 25	0. 89
脂蛋白(a) + LDLC ↑	87. 88%	36. 65%	3. 93	0. 94

表 5. 血脂异常率与冠心病危险性的 Logistic 分析结果

Table 5. Logistic analysis about abnormal ratio of serum lipids and risk of coronary heart disease

危险因素	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	Exp ( $\beta$ ) 值
老年 X <sub>1</sub>	0. 609	0. 200	2. 292	0. 002	1. 838
男性 X <sub>2</sub>	0. 863	0. 255	11. 472	0. 001	2. 370
高血压 X <sub>3</sub>	0. 501	0. 196	6. 533	0. 011	1. 651
糖尿病 X <sub>4</sub>	0. 981	0. 312	9. 911	0. 002	2. 666
家族史 X <sub>5</sub>	0. 830	0. 302	7. 552	0. 006	2. 294
吸烟 X <sub>6</sub>	0. 595	0. 235	6. 390	0. 011	1. 813
血脂异常 X <sub>7</sub>	0. 606~ 1. 542	0. 203~ 0. 654	5. 967~ 14. 563	0. 015~ < 0. 001	1. 833~ 4. 673

3 讨 论

已有众多的流行病学研究证实, 脂质代谢异常是冠心病重要的危险因素<sup>[1, 9, 10]</sup>。尽管如此, 对脂质代谢与冠心病关系的研究仍是冠心病防治领域中的热点。人类对脂质代谢与冠心病关系的认识按时间顺序经历了以下几个阶段: TC 增加冠心病危险

性。Framingham 研究证明, TC 降低 1%, 冠心病事件减少 2%, 并有许多研究证明血清 TC 水平与冠心病危险呈连续的曲线关系。④LDLC 水平增高和/ 或 HDLC 水平降低增加冠心病危险性。Framingham 研究证明 LDLC 水平与冠心病的危险呈正相关, HDLC 增加 0. 026 mmol/L, 冠心病的危险性降低 2% ~ 3%。

表 6. 血脂指标异常与冠心病危险性的 Logistic 分析结果  
Table 6. Logistic analysis about abnormal serum lipids and risk of coronary heart disease

指 标	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	期望值
总胆固醇 $\uparrow$	0.606	0.248	5.967	0.015	1.833
LDLC $\uparrow$	0.723	0.285	6.413	0.011	2.061
TC/HDLc $\uparrow$	0.726	0.203	12.791	< 0.001	2.067
脂蛋白(a) $\uparrow$	0.706	0.234	9.116	0.003	2.027
脂蛋白(a) + TC/HDLc $\uparrow$	1.504	0.394	14.563	< 0.001	4.500
脂蛋白(a) + LDLc $\uparrow$	1.542	0.654	7.478	0.006	4.673

四高 TG 血症与冠心病的关系已争论了 30 余年,最初单变量分析发现高 TG 血症与急性冠状动脉事件呈正相关,但在多变量分析后认为这一作用减弱或消失;而最近发表的一些新的流行病学研究证实,高 TG 血症也是冠心病一项独立的危险因素<sup>[11]</sup>。由于脂蛋白(a)致动脉粥样硬化的进一步认识,晚近的研究也证明脂蛋白(a)是冠心病一项独立的危险因素。脂蛋白(a)是由特异的载脂蛋白(a)与 LDL 的载脂蛋白 B100 以 S-S 键的形式结合而形成的大分子复合物,被认为是一种与遗传有关的致动脉粥样硬化危险因子。那么,在临床实践中,如何将这些对血脂的认识转化为医疗行为?如何根据一张血脂化验单简单地判断拟诊冠心病患者的危险性?脂蛋白(a)升高对冠心病诊断价值是否优于其他血脂指标,脂蛋白(a)升高联合哪些其他血脂指标可提高对冠心病的诊断价值,对这些问题尚无明确答案。

本研究结果发现,冠心病患者的 TC、LDLC、脂蛋白(a)水平及 TC/HDLc 显著高于非冠心病患者, HDLC 水平明显低于非冠心病患者,这与国内外大多数研究相一致<sup>[6,7,9,10]</sup>,而两组之间 TG 水平及 TG/HDLc 比值则无显著差别,这与国内的一些研究不一致<sup>[4]</sup>,有待以后进一步研究。冠心病患者的 TC、LDLC、脂蛋白(a)及 TC/HDLc 的异常率显著高于非冠心病患者,而其他血脂指标的异常率两组无明显差别。脂蛋白(a)的优势比没有 LDLc 的优势比大。以上这些结果均提示 TC、LDLC 及脂蛋白(a)在冠心病发病中有重要的作用。

评价一个指标对某一疾病的诊断价值,首先要考虑这一疾病在被研究人群中的发病率。本研究在怀疑冠心病的人群中评价血脂异常对冠心病的预测价值,这一群体冠心病的发病率显著高于普通人群,

因此是可行的。似然比可全面反映某指标的诊断价值,是可以同时反映灵敏度和特异度的符合指标,因此我们也选择这一指标。本研究结果发现,这些血脂指标异常对冠心病的阳性预测价值大,阴性预测价值小;阳性似然比大,阴性似然比小,说明血脂正常中仍有相当一部分人有冠心病。具体到各项血脂指标时,脂蛋白(a)对冠心病的预测价值并不高于其他血脂指标<sup>[4]</sup>,这与国内的报道相一致;在与 LDLc 联合时,对冠心病的预测价值进一步提高。

为进一步评估血脂异常与冠心病的危险性,采用多因素 Logistic 回归的方法。结果证明,老年、男性、高血压、糖尿病、家族史、吸烟及血脂异常与冠心病的风险呈正相关,这与前瞻性流行病学研究结果一致;在具体到各项血脂指标时,冠心病的危险性与 TC、LDLC、TC/HDLc 比值及脂蛋白(a)呈正相关,脂蛋白(a)的  $\beta$  值并不高于其他指标,而脂蛋白(a)联合 LDLc 异常时可进一步提高  $\beta$  值。

综上所述,从我们的资料可认为,脂蛋白(a)对冠心病有一定的预测价值,但并不优与其他血脂指标,与之相近;当与 LDLc 联合时可进一步提高其预测价值。

#### [参考文献]

- [1] Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*, 2001, **163** (2): 377-384
- [2] Erbagci AB, Tarakcioglu M, Aksoy M, Kocabas R, Nacak M, Aynacioglu AS, et al. Diagnostic value of CRP and Lp(a) in coronary heart disease. *Acta Cardiol*, 2002, **57** (3): 197-204
- [3] Lundstam U, Herlitz J, Karlsson T, Linden T, Wiklund O. Serum lipids, lipoprotein(a) level, and apolipoprotein(a) isoforms as prognostic markers in patients with coronary heart disease. *Intern Med*, 2002, **251** (2): 111-118
- [4] 王青,胡大一,许玉韵. 氧化修饰低密度脂蛋白、脂蛋白(a)和血脂指标检测对冠心病预测价值的比较. *中国医刊*, 2002, **17** (1): 23-25
- [5] 邹阳春,胡大一,杨新春,贾兴元,王乐丰,刘晓惠,等. 国人载脂蛋白 A1 基因多态性与血脂水平及冠心病的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (4): 345-348
- [6] 姜德谦,文丹,方臻飞,祁述善. 脂蛋白(a)水平与冠状动脉病变严重程度的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (1): 58-60
- [7] 夏舜英,秦光明,程玲. 不同类型冠心病与脂蛋白及载脂蛋白异常. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (4): 329-332
- [8] 中华心血管病杂志编辑委员会血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. *中华心血管病杂志*, 1997, **25** (3): 169-172
- [9] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adults treatment Panel III). *JAMA*, 2001, **285** (19): 2486-497
- [10] Sorrentino MJ. Cholesterol reduction to prevent CAD: What do the data show? *Postgrad Med*, 2000, **108** (7): 40
- [11] Coughlan BJ, Sorrentino MJ. Does hypertriglyceridemia increase the risk of CAD? *Postgrad Med*, 2001, **108** (7): 77-84

(此文编辑 文玉珊)