

非高密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病病情的相关性分析

杨永娜^{1,2}, 刘杰¹, 郝东云³, 王志军¹, 刘宁¹, 邢彩耐¹, 黄宇玲¹

(1.华北理工大学附属医院心内二科,河北省唐山市 063000;2.唐山市开平区医院急诊科,河北省唐山市 063021;3.唐山市南堡开发区医院内科,河北省唐山市 063300)

[关键词] 非高密度脂蛋白胆固醇; 冠心病; 冠状动脉造影; Gensini 积分

[摘要] 目的 探讨非高密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病患者病情的相关性。方法 对 522 例行冠状动脉造影检查的患者进行回顾性分析,根据冠状动脉造影结果结合临床特点、心电图表现、心肌标志物结果分为非冠心病组、心绞痛组、心肌梗死组,平均年龄 60.00 ± 10.02 岁。采用 Gensini 评分评估冠心病患者冠状动脉病变程度,收集所有患者临床资料,采集静脉血检测血脂指标并计算非高密度脂蛋白胆固醇值,分析非高密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病病情的相关性。结果 三组间的非高密度脂蛋白胆固醇水平、Gensini 积分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 心绞痛组非高密度脂蛋白胆固醇水平与 Gensini 积分正相关 ($r = 0.130, P = 0.022$),心肌梗死组非高密度脂蛋白胆固醇水平与 Gensini 积分正相关 ($r = 0.213, P = 0.048$); 多元无序 Logistic 回归分析显示,年龄、性别、非高密度脂蛋白胆固醇水平是影响冠心病病情的危险因素 ($P < 0.05$)。结论 非高密度脂蛋白胆固醇水平是影响冠心病患者病情的一项重要指标。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Correlation analysis between non-high density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease

YANG Yong-Na^{1,2}, LIU Jie¹, HAO Dong-Yun³, WANG Zhi-Jun¹, LIU Ning¹, XING Cai-Nai¹, HUANG Yu-Ling¹

(1. Second Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Emergency, Hospital of Kaiping District, Tangshan, Hebei 063021, China; 3. Department of Medicine, Hospital of Nanbao Development District, Tangshan, Hebei 063300, China)

[KEY WORDS] Non-high density lipoprotein cholesterol; Coronary heart disease; Coronary angiography; Gensini score

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between non-high density lipoprotein cholesterol level and severity coronary heart disease (CHD). **Methods** 522 cases of coronary angiography were retrospectively analyzed, according to the results of coronary angiography combined with clinical features, electrocardiogram and myocardial enzyme, which were divided into non-CHD group, angina pectoris group, myocardial infarction group. The average age is 60.00 ± 10.02 years. Gensini score was used to evaluate the degree of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease, the clinical data of all patients were collected, and the serum lipid levels were measured and non-high density lipoprotein cholesterol was calculated. The correlation between non-high density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease was analyzed. **Results** Gensini levels had statistically significant differences in the three groups ($P < 0.05$); In angina pectoris group, non-high density lipoprotein cholesterol level and Gensini score are positively correlated ($r = 0.130, P = 0.022$); In myocardial infarction group, non-high density lipoprotein cholesterol level and Gensini score are positively correlated ($r = 0.213, P = 0.048$); Logistic regression analysis showed that age, gender and non high density lipoprotein cholesterol level were risk factors for coronary heart disease ($P < 0.05$). **Conclusion** Non-high density lipoprotein cholesterol is an important index to reflect the condition of patients with coronary heart disease.

冠心病的危险因素多达数十种,除性别、年龄、遗传史等不可抗力因素外,血脂异常为主要可控影

[收稿日期] 2017-03-23

[修回日期] 2017-07-25

[作者简介] 杨永娜,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 2213448293@qq.com。通讯作者黄宇玲,博士,副主任医师,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 huangyulingts@126.com。

响因素之一。血脂中低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 是目前研究比较深入的一个指标,2011 年欧洲血脂管理委员会专家共识将 LDLC 作为冠心病降脂治疗的第一靶目标^[1]。然而,最近临床研究发现^[2-3],即使冠心病患者规范应用他汀治疗使 LDLC 水平达标,仍有部分患者发生冠状动脉事件,即存在剩余心血管风险。因此,人们开始寻找新的血脂指标以求更大程度上降低心血管风险。非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDLc) 包含所有致动脉粥样硬化的脂蛋白,较 LDLC 更能全面反映动脉粥样硬化程度,但其与冠心病病情的关系尚需不断深入研究。Tanaka 等^[4]对年龄>40 岁的 7931 例健康者随访发现,non-HDLc 每增加 1 个标准差,发生心血管风险增加 1.36 倍。Thanassoulis 等^[5]对冠心病患者应用他汀降脂治疗 1 年后随访发现,non-HDLc 每降低 1 个标准差,可降低 20% 心血管风险,以上均提示 non-HDLc 与冠心病病情可能存在关联。为此,本研究通过收集我院入选冠状动脉造影患者的临床资料进行回顾性分析,探讨 non-HDLc 水平与冠心病病情的关系,为控制冠心病病情进展、减少急性冠状动脉事件发生提供新的线索和思路。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 7 月在华北理工大学附属医院心内科住院且行冠状动脉造影检查的患者 522 例作为研究对象。其中,男性 338 例,平均年龄 58.59 ± 10.25 岁,女性 184 例,平均年龄 62.59 ± 9.04 岁。分组标准:①非冠心病组:冠状动脉直径狭窄<50%;②心绞痛组^[6]:冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$,有缺血性疼痛症状及心电图缺血表现,但心肌损伤标志物正常者;③心肌梗死组^[6]:冠状动脉造影阳性(冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$)有胸痛症状,心电图呈动态演变表现,伴心肌损伤标志物升高者。排除标准:入院前半个月内服用任何他汀类及其他调脂药物者;有冠状动脉支架植入术(PCI)或冠状动脉搭桥术(CABG)病史者;有先天性心脏病、瓣膜性心脏病、心肌疾病、心包疾病、主动脉夹层病史者;有严重的肝肾功能不全、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤病史者。

1.2 基本资料收集

采集患者年龄、性别、身高、体重、高血压史、糖

尿病史、吸烟史等信息。计算体质指数 (body mass index, BMI), $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 。其中,有吸烟史为曾经吸烟,且目前并未戒烟患者。

1.3 冠状动脉造影检查标准及 Gensini 积分标准

采用 Seldinger 穿刺法经桡动脉或股动脉径路进行冠状动脉造影检查,并行多体位投照显影。Gensini 评分法^[7]:将冠状动脉狭窄分数定义为:0~25% 1 分;26%~50% 2 分;51%~75% 4 分;76%~90% 8 分;91%~99% 16 分;100% 32 分。将冠状动脉分为 15 段:1 段左主干,系数为 5;4 段右侧段(近段系数为 2.5,中段系数为 1.5,远段系数为 1.0,右后降支系数为 1.0);5 段前降支(近段系数为 2.5,中段系数为 1.5,远段系数为 1.0,第一对角支系数为 1.0,第二对角支系数为 0.5);5 段回旋支(近段系数为 2.5,中段系数为 1.5,远段系数为 1.0,第一钝缘支系数为 0.5,第二钝缘支系数为 0.5)。每个患者冠状动脉狭窄程度积分与相应系数乘积的和就是该患者的冠心病积分。冠状动脉没有病变的定义为 0 分。上述结果均由我科富有经验的心血管介入医师判定。

1.4 血脂检测

所有患者均于入院次日空腹 12 h 采肘静脉血,应用日立 7020 全自动生物化学仪测定血脂指标:总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、LDLC,并进一步计算 non-HDLc 水平,计算方法为 TC 与 HDLC 的差值,即 $\text{non-HDLc} = \text{TC} - \text{HDLC} (\text{mmol/L})$ 。

1.5 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件对资料进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;计数资料采用频数(或构成比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用偏相关分析;疾病与多因素之间关系采用多元无序 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有显著性。

2 结果

2.1 三组基本临床资料比较

三组间 BMI、TG、LDLC、HDLC、性别构成比和高血压、糖尿病、吸烟者所占百分比比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。心绞痛组年龄、TC、non-HDLc 及 Gensini 积分均高于非冠心病组,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。心肌梗死组年龄、TC、non-HDLc 及 Gensini 积分高于非冠心病组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);心肌梗死组 TC、non-HDLc 及 Gensini 积

分高于心绞痛组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 三组基本临床资料比较

Table 1. Comparison of baseline clinical data in the three groups

项 目	非冠心病组 ($n=100$)	心绞痛组 ($n=315$)	心肌梗死组 ($n=107$)	F/χ^2	P
男性[例(%)]	55(55%)	210(66.9%)	73(67.8%)	5.171	0.075
年龄(岁)	57.72±9.92	59.99±10.31 ^a	62.13±8.78 ^a	5.12	0.006
BMI(kg/m ²)	25.04±3.12	24.98±3.07	24.64±2.52	0.629	0.533
高血压[例(%)]	47(47%)	173(55.1%)	64(59.3%)	3.297	0.192
糖尿病[例(%)]	15(15%)	74(23.6%)	22(20.4%)	3.390	0.184
吸烟[例(%)]	38(38%)	140(44.6%)	37(34.3%)	4.057	0.132
TC(mmol/L)	4.66±1.05	4.93±1.07 ^a	5.22±1.10 ^{ab}	7.135	0.001
TG(mmol/L)	1.93±1.38	1.97±1.53	1.79±1.45	0.585	0.558
HDLc(mmol/L)	1.31±0.31	1.24±0.29	1.21±0.29	2.673	0.064
LDLC(mmol/L)	2.86±0.85	3.06±0.82	3.10±0.90	2.614	0.074
non-HDLc(mmol/L)	3.36±1.05	3.68±1.00 ^a	4.02±1.02 ^{ab}	10.906	0.000
Gensini 积分	1.03±2.37	48.32±35.98 ^a	74.09±36.43 ^{ab}	136.501	0.000

a 为 $P<0.05$, 与非冠心病组比较; b 为 $P<0.05$, 与心绞痛组比较。

2.2 non-HDLc 水平与冠状动脉病变程度的相关性分析
调整年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、吸烟等因素影响后, 将 non-HDLc 水平与心绞痛组及心肌梗死组的 Gensini 积分进行偏相关分析, 结果显示, 心绞痛组 non-HDLc 水平与 Gensini 积分呈正相关($r=0.130, P=0.022$); 心肌梗死组 non-HDLc 水平与 Gensini 积分呈正相关($r=0.213, P=0.048$) (图 1 和图 2)。

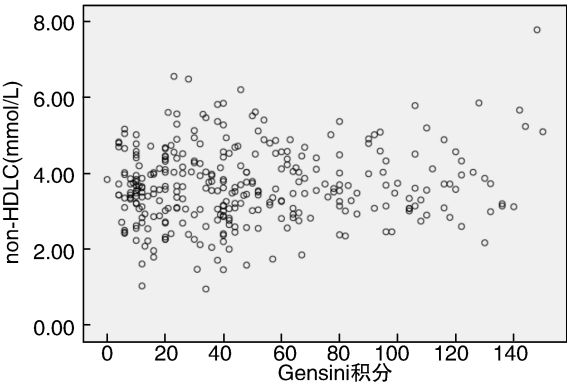


图 1. 心绞痛组 non-HDLc 水平与 Gensini 积分的相关性
Figure 1. Correlation of plasma non-HDLc and Gensini's score in angina pectoris group

2.3 non-HDLc 水平与冠心病的 Logistic 回归分析
因 non-HDLc 与 TC、HDLc 及 LDLc 之间存在相互影响, 故将 non-HDLc、TG 和年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压史、BMI 作为自变量, 冠心病类型为应变量 (表 2), 进行多元无序 Logistic 回归分析, 结果表明, 进入心绞痛组回归方程的变量有 non-

HDLc ($OR=1.505, 95\%CI: 1.169 \sim 1.937, P=0.001$), 同时进入方程的还有年龄、性别; 进入心肌梗死组方程的变量有 non-HDLc ($OR=2.254, 95\%CI: 1.661 \sim 3.060, P=0.000$), 同时进入方程的还有年龄、性别 (表 3)。

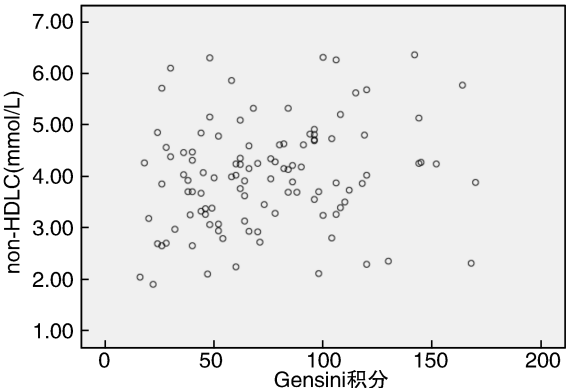


图 2. 心肌梗死组 non-HDLc 水平与 Gensini 积分的相关性
Figure 2. Correlation of plasma non-HDLc and Gensini's score in myocardial infarction group

表 2. 变量赋值表

Table 2. Variable assignment table

因素名称	变量赋值	变量类型
冠心病	0="无", 1="心绞痛组", 2="心肌梗死组"	计数资料
吸烟史	0="无吸烟史", 1="有吸烟史"	计数资料
糖尿病史	0="无糖尿病史", 1="有糖尿病史"	计数资料
高血压史	0="无高血压史", 1="有高血压史"	计数资料
性别	1="男", 2="女"	计数资料

注: 年龄、BMI、TG、non-HDLc 为计量资料不赋值。

表 3. non-HDLc 与冠心病的 Logistic 回归分析
Table 3. Logistic regression analysis of non-HDLc in patients with coronary heart disease

应变变量	自变量	B	SE	Wald X ²	OR	95%CI	P
心绞痛组	年龄(岁)	0.031	0.012	6.312	1.031	1.007~1.056	0.012
	男性	-0.689	0.274	6.337	0.502	0.293~0.858	0.012
	糖尿病史	0.522	0.325	2.579	1.685	0.891~3.186	0.108
	高血压史	0.297	0.241	1.516	1.346	0.839~2.159	0.218
	吸烟史	0.071	0.266	0.071	1.073	0.638~1.807	0.790
	BMI(kg/m ²)	-0.013	0.040	0.111	0.987	0.912~1.067	0.739
	TG(mmol/L)	-0.065	0.085	0.583	0.937	0.793~1.108	0.445
	non-HDLc(mmol/L)	0.409	0.129	10.084	1.505	1.169~1.937	0.001
心肌梗死组	年龄(岁)	0.057	0.016	12.807	1.059	1.026~1.093	0.000
	男性	-1.152	0.343	11.274	0.316	0.161~0.619	0.001
	糖尿病史	0.341	0.393	0.754	1.407	0.651~3.040	0.385
	高血压史	0.525	0.301	3.052	1.691	0.938~3.049	0.081
	吸烟史	-0.448	0.331	1.840	0.639	0.334~1.221	0.175
	BMI(kg/m ²)	-0.037	0.052	0.512	0.964	0.871~1.066	0.474
	TG(mmol/L)	-0.179	0.111	2.598	0.836	0.672~1.039	0.107
	non-HDLc(mmol/L)	0.813	0.156	27.171	2.254	1.661~3.060	0.000

3 讨 论

《2013 年国际动脉粥样硬化学会全球血脂异常诊治建议》中提出:non-HDLc 是导致动脉粥样硬化的胆固醇主要形式^[8],进而有报道提出,non-HDLc 将成为继 LDLc 后调脂治疗的新靶标^[9],但 non-HDLc 与冠心病病情的关系研究较少,尚需大规模试验去证实。

本研究通过回顾性分析 522 例冠状动脉造影患者临床资料发现,心肌梗死组和心绞痛组的 non-HDLc 水平、Gensini 积分均高于非冠心病组,且心肌梗死组 non-HDLc 水平、Gensini 积分高于心绞痛组。Gensini 积分是临床上用于评估冠状动脉病变程度的常用方法^[10]。本研究在 non-HDLc 水平与 Gensini 积分相关性分析中发现 non-HDLc 水平与 Gensini 积分呈正相关,说明 non-HDLc 水平与冠状动脉病变程度存在相关性。严宇斐等^[11]对 527 例行冠状动脉造影检查确诊冠心病患者进行回顾性研究中发现 non-HDLc 水平与冠心病患者冠状动脉病变支数之间存在显著相关性($P<0.01$)。Wu 等^[12]研究了 1612 例冠心病患者的冠状动脉病变程度与血脂的相关性,校正各项危险因素并排除血脂之间互相影响后,研究结果显示只有 non-HDLc 与冠状动脉病变程度有明显的相关性,与许海燕等^[13]研究的冠状动脉介入患者手术前后血脂比较得出的结果一致。

冠状动脉病变程度与冠心病病情并不是存在完全一致性,冠心病病情不稳定性还与动脉硬化斑块的破裂或糜烂有关,斑块的不稳定性造成急性冠状动脉事件发生。Sondermeijer 等^[14]在 non-HDLc 水平对健康人群心血管风险预测价值中发现 non-HDLc 每增加 1 个标准差,发生心血管风险增加 1.22 倍。Usui 等^[15]研究同样发现随着 non-HDLc 水平的升高心血管疾病的发病风险随之升高。上述研究表明,non-HDLc 水平与心血管发病风险有关。本研究通过收集临床资料发现随冠状动脉斑块的不稳定、冠心病病情加重,non-HDLc 水平有升高趋势,为此,进一步行多元 Logistic 回归分析,结果发现性别、年龄、non-HDLc 水平均为心绞痛、心肌梗死的危险因素,non-HDLc 水平每增加 1 mmol/L,发生心绞痛的风险增加 1.505 倍(95%CI: 1.169 ~ 1.937),发生心肌梗死风险增加 2.254 倍(95%CI: 1.661 ~ 3.060),表明 non-HDLc 水平是影响冠心病病情的危险因素。与 Wongcharoen 等^[16]研究发现的 non-HDLc 水平对心肌梗死后患者发生 MACE 事件的影响结果一致,同样,日本学者 Tanabe 等^[17]的研究结果也显示 non-HDLc 水平与心肌梗死发病风险存在正相关。

Non-HDLc 包括 LDLc、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)和脂蛋白 a[lipoprotein a, Lp(a)]等所含的胆固醇,其中的 LDLc 在

受损伤的血管内皮下通过细胞氧化修饰形成氧化型低密度脂蛋白,随后被巨噬细胞吞噬后变成泡沫细胞,泡沫细胞不断增多、融合,成为动脉粥样硬化的脂质核心;而 VLDLC 通过促进平滑肌细胞和巨噬细胞转化成泡沫细胞来促进动脉硬化,同时它可促进高凝、抑制纤溶,加速血小板聚集;Lp(a) 中的氧化磷脂对动脉硬化进展起重要作用。因此,non-HDLc 能较全面的反映动脉硬化程度,成为影响冠心病的重要指标。

本研究存在一些不足。首先,样本数量相对较少,需要大规模、多中心研究去探索 non-HDLc 与冠心病病情的关系。其次,本研究为回顾性研究,关于 non-HDLc 水平对急性心血管事件预测价值需要进一步的前瞻性研究来证实。总之,在 CHD 二级预防中除积极控制 LDLc 达标外,non-HDLc 可作为 LDLc 的补充,控制 non-HDLc 水平达标,对进一步降低心血管残余风险、控制冠状动脉进展及减少急性冠状动脉事件有一定指导意义。

[参考文献]

- [1] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-818.
- [2] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-590.
- [3] Halcox J P, Tubach F, Lopez-Garcia E, et al. Low rates of both lipid-lowering therapy use and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in individuals at high-risk for cardiovascular disease across Europe [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0115270.
- [4] Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(8): 1063-068.
- [5] Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, Non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000759.
- [6] 马依彤,王守力,王建安,等.不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(5): 353-367.
- [7] Gensini GC. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [8] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel Members. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of Dyslipidemia-full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2014(1): 29-60.
- [9] 陶凌,刘毅. Non-HDL-C: 血脂干预管理的新靶标[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(9): 643-645.
- [10] 高灵,孟照辉. 冠状动脉评分方法的研究进展[J]. *临床医学*, 2013, 19(9): 1601-609.
- [11] 严宇斐,曹国君. 血清非高密度脂蛋白胆固醇在冠心病诊断中的临床价值[J]. *中国现代医药杂志*, 2013, 15(6): 9-12.
- [12] Wu J, Zhang Q, Yang H, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the prevalence of asymptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e65229.
- [13] 许海燕,乔树宾. 非高密度脂蛋白胆固醇对冠脉病变影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(5): 409-411.
- [14] Sondermeijer BM, Rana JS, Arsenault BJ, et al. Non-HDL cholesterol vs. apo B for risk of coronary heart disease in healthy individuals: the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(10): 1009-015.
- [15] Usui T, Nagata M, Hata J, et al. Serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease in community dwellers with chronic kidney disease: the hisayama study [J]. *Atheroscler Thromb*, 2017, 24(7): 706-715.
- [16] Wongcharoen W, Sutthiwutthichai S, Gunaparn S, et al. Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol?: a retrospective study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17: 10.
- [17] Tanabe N, Iso H, Okada K, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events the JALS-ECG [J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1346-356.

(此文编辑 许雪梅)