

血脂沉积指数与冠心病动脉粥样硬化的相关性研究

王怡萌¹, 栾波², 郭鹏², 李丹³, 张凤香⁴

(1. 锦州医科大学研究生学院, 辽宁省锦州市 121001; 2. 辽宁省人民医院心内科, 辽宁省沈阳市 110000; 3. 辽阳市中心医院心内科, 辽宁省辽阳市 111000; 4. 锦州医科大学附属第一医院 ICU, 辽宁省锦州市 121001)

[关键词] 血脂沉积指数; 冠心病; 动脉粥样硬化; 低密度脂蛋白胆固醇; 同型半胱氨酸; C反应蛋白

[摘要] 目的 探讨血脂沉积指数与冠心病动脉粥样硬化的相关性并优化出最佳指数以为临床诊治提供参考。方法 选取2018年1月到2019年2月期间行冠状动脉造影的患者共231例,根据冠状动脉造影结果分为3组:非冠心病组($n=75$)、冠心病非干预组($n=80$)、冠心病干预组($n=76$)。全自动生化分析仪检测常规生化及全套血脂指标。分析血脂沉积指数与动脉粥样硬化程度的相关性。ROC曲线分析血脂沉积指数预测冠心病的特异性及敏感性。结果 3组间年龄、体质指数、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白B、载脂蛋白A1、同型半胱氨酸(Hcy)、C反应蛋白(CRP)、心肌肌钙蛋白I差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,血脂沉积指数A、D、E与冠心病动脉粥样硬化程度呈正相关($P<0.05$),其中由LDLC×年龄×Hey×CRP构成的血脂沉积指数E相关性最高。ROC曲线分析显示,血脂沉积指数E曲线下面积为0.618,特异度为0.911,敏感度为0.767,其预测冠心病的特异性及敏感性最高。结论 由LDLC×年龄×Hey×CRP构成的血脂沉积指数E与冠心病动脉粥样硬化程度呈显著正相关,可高度预测冠状动脉病变程度。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Study on the relationship between lipid deposition index and atherosclerosis of coronary heart disease

WANG Yimeng¹, LUAN Bo², GUO Peng², LI Dan³, ZHANG Fengxiang⁴

(1. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Cardiology, Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang, Liaoning 110000, China; 3. Department of Cardiology, Liaoyang City Central Hospital, Liaoyang, Liaoning 111000, China; 4. ICU, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

[KEY WORDS] lipid deposition index; coronary heart disease; atherosclerosis; low density lipoprotein cholesterol; homocysteine; C-reactive protein

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between lipid deposition index and atherosclerosis of coronary heart disease (CHD) and optimize the best index to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** 231 patients who underwent coronary angiography from January 2018 to February 2019 were selected. According to the results of coronary angiography, the patients were divided into three groups: non-CHD group ($n=75$), CHD non-intervention group ($n=80$), and CHD intervention group ($n=76$). Routine biochemistry and full set of blood lipid indexes were detected by automatic biochemical analyzer. The correlation between lipid deposition index and the degree of atherosclerosis was analyzed. ROC curve was used to analyze the specificity and sensitivity of lipid deposition index in predicting CHD. **Results** There were significant differences in age, body mass index, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, apolipoprotein A1, homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP) and cardiac troponin I among the three groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that lipid deposition index A, D and E were positively correlated with the degree of atherosclerosis in CHD ($P<0.05$), among which the correlation of lipid deposition index E composed of LDLC×age×Hcy×CRP was the highest. ROC curve analysis showed

[收稿日期] 2019-06-17

[修回日期] 2019-09-22

[基金项目] 辽宁省自然科学基金指导计划(2019-20-0833)

[作者简介] 王怡萌, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病、急诊医学, E-mail 为 1220068653@qq.com。通信作者张凤香, 博士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病, E-mail 为 zhangfengxiang64@163.com。

that the area under curve of lipid deposition index E was 0.618, the specificity was 0.911, and the sensitivity was 0.767, which was the highest in predicting CHD. **Conclusion** There is a significant positive correlation between lipid deposition index E and the degree of atherosclerosis in CHD. Lipid deposition index E can highly predict the degree of coronary artery lesions.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种动脉内膜受累后经历脂质聚集、纤维组织增生和钙质沉积,导致动脉中层逐渐退变和钙化,在此基础上继发斑块内出血、破裂及局部血栓形成的病理过程^[1-2]。由此引发的心脑血管疾病具有高致死率、高致残率的特点。多项研究已证实,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的内皮下沉积贯穿了整个 As 的始终,更有研究发现,由 LDLC×年龄构成的动脉粥样硬化指数似乎能更好的反映 LDLC 随着时间对于 As 的影响^[3-5]。然而,在真实世界中,As 受多种混杂因素影响,单一应用年龄×LDLC 的这一动脉粥样硬化指数不足以说明胆固醇、LDLC 等因素在整个 As 进展中的重要作用,因此本研究在动脉粥样硬化指数基础上,将多种已有文献报道的致 As 因素进行了整合,拟在冠心病患者中观察不同矫正后指数与 As 的相关性,藉以验证综合多种危险因素中血脂沉积指数在冠心病的指导价值,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组方法

选取 2018 年 1 月到 2019 年 2 月期间于辽阳市中心医院行冠状动脉造影的患者共 231 例,其中男性 178 例,女性 53 例。纳入标准:所有录入患者均自愿接受冠状动脉造影检查,并且无冠状动脉造影禁忌证,且均签署了知情同意书,并通过院伦理委员会备案通过。排除标准:(1)正在口服降血脂药物治疗(疗程大于 2 周);(2)既往有冠状动脉搭桥术或植入支架史或急性心肌梗死史;(3)严重活动性感染性疾病;(4)活动性肝炎及肝功能不全;(5)肾病综合征及慢性肾功能不全;(6)各种恶性肿瘤;(7)免疫系统疾病(如系统性红斑狼疮、系统性硬化病);(8)甲状腺功能异常;(9)家族性高脂血症。冠状动脉血管造影结果采用计算机定量分析。根据冠状动脉造影结果分为 3 组:(1)非冠心病组:75 例,冠状动脉无病变;(2)冠心病非干预组:80 例,冠状动脉主要血管内径狭窄程度<50%;(3)冠心病干预组:76 例,冠状动脉 1 支或 1 支以上血管狭窄程度≥50%,且至少 1 支罪犯血管狭窄程度≥90%并

进行支架干预。

1.2 临床资料收集及生化指标测定

对所有研究对象均测量身高、体质量、体质指数(body mass index, BMI),并采集病史,包括糖尿病史、高血压史、卒中史、调脂类药物服用史等。入院后第 2 日空腹抽取肘静脉血行生化检查,标本均于辽阳市中心医院急诊检验科应用罗氏全自动生化分析仪对常规生化及全套血脂指标进行检测,包括血肌酐、血尿酸、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、LDLC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.3 血脂沉积指数的定义及计算公式

血脂沉积指数的定义如下:可致血脂异常的相关因素随时间的累积效应形成动脉粥样斑块负荷的总量。各血脂沉积指数分别设为 A、B、C、D、E,计算公式为:指数 A = LDLC×年龄;指数 B = LDLC×ApoB×年龄^[6];指数 C = LDLC×ApoB×年龄/ApoA1×HDLC^[7];指数 D = LDLC×年龄×Hcy^[8];指数 E = LDLC×年龄×Hcy×CRP^[9]。

1.4 冠状动脉造影检查

冠状动脉造影检查采用 Judkins 法,按照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》和参照美国心脏病学会基金会、美国心脏协会和美国心血管造影及介入学会的《经皮冠状动脉介入指南》,经桡动脉或股动脉途径进行。造影结果由 2 位心血管专科长期进行介入工作的主任医师进行评估,采用直径法测定病变的狭窄程度。

1.5 数据处理方法

全部数据输入计算机建立数据库,采用 SPSS 23.0 统计学软件。统计描述:正态分布计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数表示,计数资料均以频数(频率)表示。组间比较:方差齐且正态分布者采用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析;方差不齐或非正态分布者采用秩和检验。各率

及例数比较用卡方检验。多因素分析:采用 Logistic 回归分析计算风险比值比(odds ratio, OR)及 95% 可信区间(95% CI),存在其他影响因素则应用协方差分析相关性。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析血脂沉积指数对冠心病的预测价值。所有上述分析统计结果,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1. 3 组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in the three groups

临床资料	非冠心病组($n=75$)	冠心病非干预组($n=80$)	冠心病干预组($n=76$)	P 值
男性(例)	55	61	62	0.052
BMI(kg/m^2)	24.7±0.7	25.2±0.6	26.1±0.4	0.030
年龄(岁)	58.4±7.2	61.0±9.9	64.8±11.4	0.011
高血压病史(例)	54	65	62	0.054
糖尿病病史(例)	49	52	48	0.063
卒中病史(例)	41	39	37	0.078
吸烟史(例)	52	56	61	0.056
饮酒史(例)	45	48	46	0.081
AST(U/L)	36.76±12.73	39.21±17.44	38.45±17.50	0.120
ALT(U/L)	28.45±7.58	27.39±9.32	31.11±10.12	0.090
血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	65.23±18.74	66.74±23.13	67.16±24.37	0.072
尿酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	289.32±98.40	306.55±105.66	304.67±108.68	0.069
cTnI($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.08±0.02	0.12±0.07	0.13±0.07	0.027
TG(mmol/L)	1.58±0.97	1.77±1.03	1.85±1.24	0.063
TC(mmol/L)	4.44±1.32	4.65±0.98	4.79±0.96	0.049
LDLC(mmol/L)	2.58±0.46	2.60±0.75	2.72±0.77	0.043
HDLc(mmol/L)	1.72±0.32	1.66±0.51	0.94±0.23	0.018
ApoB(mmol/L)	0.99±0.18	0.95±0.26	0.92±0.27	0.038
ApoA1(mmol/L)	3.58±0.21	3.63±0.18	3.98±0.19	0.024
Hcy($\mu\text{mol}/\text{L}$)	17.99±5.20	17.77±6.70	18.64±6.66	0.015
CRP(mg/L)	2.87±0.90	2.90±1.00	3.27±1.10	0.011

2.2 Logistic 回归分析

国内外研究证实年龄、TC、LDLC、ApoB、HDLc、ApoA1、Hcy、CRP 与冠心病进展密切相关^[10]。所以进一步,我们将血脂沉积指数 A、B、C、D、E 带入到 Logistic 回归分析中得出,指数 A、指数 D 及指数 E 与冠心病动脉粥样硬化程度呈正相关($P < 0.05$; 表 2),其中血脂沉积指数 E 相关性最高。而指数 B 和指数 C 无显著相关性。

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究共纳入 231 例,其中非冠心病组 75 例,冠心病非干预组 80 例,冠心病干预组 76 例。不同组间的性别、糖尿病病史、卒中病史、吸烟史、ALT、AST、血肌酐、尿酸、TG 无显著差异,各组间年龄、BMI、TC、LDLC、HDLc、ApoB、ApoA1、Hcy、CRP、cTnI 有显著差异($P < 0.05$; 表 1)。

表 2. 血脂沉积指数与冠心病的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of lipid deposition index and coronary heart disease

血脂沉积指数	OR	P	95% CI
指数 A	0.431	0.032	0.11 ~ 5.69
指数 B	0.392	0.089	1.36 ~ 4.02
指数 C	0.506	0.125	2.68 ~ 8.74
指数 D	0.468	0.014	0.39 ~ 4.83
指数 E	0.588	0.001	0.22 ~ 6.73

2.3 血脂沉积指数预测冠心病的特异性及敏感性分析

在上述研究基础上,我们将血脂沉积指数 A、D、E 分别与冠心病进行了 ROC 曲线分析,藉以验证上述指数中哪个指数特异性及敏感性最佳。结果显示,血脂沉积指数 E 曲线下面积为 0.618,特异度为 0.911,敏感度为 0.767,在三者中其预测冠心病的特异性及敏感性最高(图 1)。

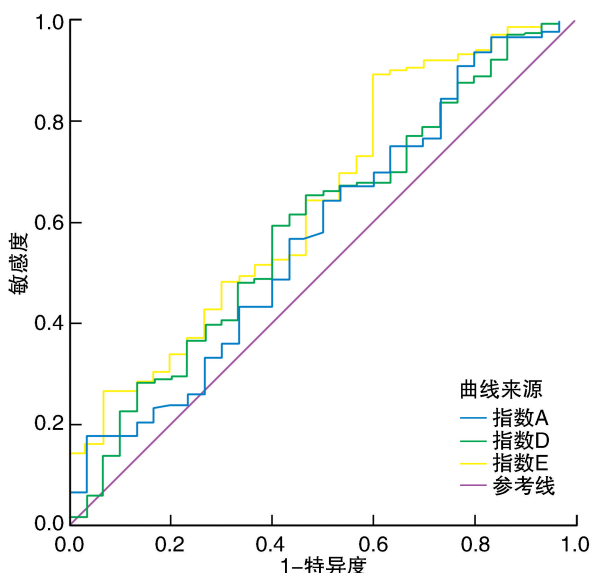


图 1. 血脂沉积指数预测冠心病的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of lipid deposition index in predicting coronary heart disease

3 讨论

冠心病是一种由于 As 浸润至冠状动脉血管进而引发临床事件的复杂病理生理过程^[11]。国内外研究表明,以 LDLC 为主的多种血脂成分相互作用并沉积到血管内皮下,聚集在细胞外基质中,使 As 逐渐进展为复杂的 As 斑块,最终斑块破裂诱发血栓,阻断血流导致急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的发生^[12-13]。年龄是 ACS 的独立、不可逆危险因素,因此,国外学者将 LDLC×年龄作为动脉粥样硬化指数,旨在更加全面的反应冠心病的进展过程^[14-15]。但在真实世界中,As 的发生与发展极其复杂,LDLC、ApoA1、ApoB、HDL、CRP、Hcy 等指标均与 As 密切相关且对临床世界均有指导意义。综上所述,我们将上述多种因素与临床心血管事件进行综合分析,旨在寻找与冠心病相关的最佳指数。

本研究结果显示,血脂沉积指数 A、B、C、D、E

中的指数 A、D、E 与冠心病动脉粥样硬化程度密切相关,其中血脂沉积指数 E 相关性最高。进一步行 ROC 曲线特异性及敏感性分析,由 LDLC×年龄×Hcy×CRP 构成的血脂沉积指数 E 曲线下面积为 0.618,其预测冠心病的特异性及敏感性最高;这一结论与前人报道的研究结果有所出入。高水平的 HDLC 可逆转运胆固醇从而降低冠心病的严重程度,进一步降低心血管事件的发生^[16-17]。众所周知,ApoB 与 ApoA1 均为动脉硬化相关的载脂蛋白,ApoB 是致 As 因素,与之相反的,ApoA1 拮抗此过程。ApoB/ApoA1 比值是冠心病的又一独立危险因素,ApoB/ApoA1 反映了致动脉粥样硬化脂蛋白和抗动脉粥样硬化脂蛋白的总体平衡效应^[7,18-20]。此外,近期研究发现,Hcy 与 CRP 作为氧化应激的重要组成部分,虽然相互没有因果联系,但最终都产生了促 As 作用。任何抑制 Hcy 与 CRP 水平的药物干预,均可以显著降低冠心病的发生^[21]。

综上所述,虽然 As 是一个既关系到血脂沉积又与氧化应激反应密不可分的病理生理过程,但随着年龄的增长,HDLC 这一保护性因素以及 ApoB/ApoA1 的载脂蛋白转运因素在这一过程中逐渐弱化;学者研究显示,在多种因素共同作用下 HDLC 及 ApoB/ApoA1 与老龄化 As 进程关联性不大^[6,22-23]。因此,最终只有血脂沉积指数 E 与 As 进展密切相关。血脂沉积指数 E 比国外学者提出的动脉粥样硬化指数更加进一步阐明了冠心病进展的复杂性与多变性,具有较高的临床应用价值。但由于病例数目较少,随访时间尚短,仍需长期的临床观察与验证。

[参考文献]

- [1] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (2): 537-557.
- [2] Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (25): 2401-2408.
- [3] Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 2979-2991.
- [4] Ofori-Asenso R, Zoungas S, Tonkin A, et al. LDL-cholesterol is the only clinically relevant biomarker for atheroscle-

- rotic cardiovascular disease (ASCVD) risk[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(2): 235-238.
- [5] Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, et al. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10): 1141-1156.
- [6] Sniderman AD, Pencina M, Thanassoulis G. ApoB[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1425-1427.
- [7] Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence [J]. *J Intern Med*, 2006, 259(5): 493-519.
- [8] 白敏, 郭照军, 陈磊, 等. 血清 N 末端 B 型利钠肽原和同型半胱氨酸联合检测对冠状动脉病变的评估价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(3): 241-246.
- [9] Badimon L, Pena E, Arderiu G, et al. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 430.
- [10] 陆强彬, 朱祖福, 张慧萍. 脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂蛋白(a)与脑梗死进展及头颈部血管狭窄的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1270-1272.
- [11] Tzoulaki I, Castagne R, Boulange CL, et al. Serum metabolic signatures of coronary and carotid atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(34): 2883-2896.
- [12] Packard CJ, Weintraub WS, Laufs U. New metrics needed to visualize the long-term impact of early LDL-C lowering on the cardiovascular disease trajectory [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 71: 37-39.
- [13] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2459-2472.
- [14] Jia X, Baig MM, Mirza F, et al. A Cox-based risk prediction model for early detection of cardiovascular disease: Identification of key risk factors for the development of a 10-year CVD risk prediction [J]. *Adv Prev Med*, 2019, 2019: 8392348.
- [15] da Silva RS, da Silva ST, de Souza JM, et al. Effects of inclined treadmill training on functional and cardiovascular parameters of stroke patients: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 252.
- [16] Riggs KA, Rohatgi A. HDL and reverse cholesterol transport biomarkers [J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2019, 15(1): 39-46.
- [17] Rosales C, Gillard BK, Xu B, et al. Revisiting reverse cholesterol transport in the context of high-density lipoprotein free cholesterol bioavailability [J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2019, 15(1): 47-54.
- [18] Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy [J]. *J Intern Med*, 2004, 255(2): 188-205.
- [19] Deng QW, Liu YK, Zhang YQ, et al. Low triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts hemorrhagic transformation in large atherosclerotic infarction of acute ischemic stroke [J]. *Aging*, 2019, 11(5): 1589-1601.
- [20] Kolliker Frers RA, Cosentino V, Tau J, et al. Immune-mediated inflammation promotes subclinical atherosclerosis in recent-onset psoriatic arthritis patients without conventional cardiovascular risk factors [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 139.
- [21] Jansen E, Beekhof PK. Stability of folate and vitamin B12 in human serum after long-term storage: A follow-up after 13 years [J]. *J Nutr Metab*, 2018, 2018: 9834181.
- [22] Luo M, Zhang Z, Peng Y, et al. The negative effect of ANGPTL8 on HDL-mediated cholesterol efflux capacity [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 142.
- [23] Fadaei R, Meshkani R, Poustchi H, et al. Association of carotid intima media thickness with atherogenic index of plasma, apo B/apo A-I ratio and paraoxonase activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125(1): 19-24.
- (此文编辑 曾学清)