

## 脂蛋白(a)水平与冠心病患者易损斑块独立相关

王 钧, 李 幸, 贾 璐, 李晓梅, 刘 芬, 单春方, 金思妤, 杨毅宁

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心冠心病科, 新疆乌鲁木齐市 830011)

[关键词] 脂蛋白(a); 冠心病; 易损斑块; 光学相干断层成像

[摘要] **目的** 基于光学相干断层成像技术(OCT)研究脂蛋白(a)水平与冠状动脉易损斑块之间的相关性。**方法** 入选2015年1月至2018年8月在新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院并经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者,进行光学相干断层成像(OCT)检查。应用多重线性回归等统计方法分析脂蛋白(a)水平与冠状动脉易损斑块之间的关系。**结果** 共入选144例患者。(1)根据脂蛋白(a)水平将患者分为脂蛋白(a)≤300 mg/L组( $n=99$ )和脂蛋白(a)>300 mg/L组( $n=45$ );脂蛋白(a)>300 mg/L组斑块脂质弧比脂蛋白(a)≤300 mg/L组大( $P=0.021$ ),易损斑块发生率比脂蛋白(a)≤300 mg/L组高( $P=0.001$ )。(2)利用OCT将患者分为易损斑块组( $n=36$ )和非易损斑块组( $n=108$ ),2组之间性别、吸烟史、2型糖尿病、体质指数、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示,脂蛋白(a)、2型糖尿病、低密度脂蛋白为易损斑块的独立影响因素,是易损斑块发生的预测因子。**结论** 高水平脂蛋白(a)与冠状动脉易损斑块独立相关。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## Lipoprotein(a) level is independently correlated with vulnerable plaques in patients with coronary heart disease

WANG Jun, LI Xing, JIA Lu, LI Xiaomei, LIU Fen, SHAN Chunfang, JIN Siyu, YANG Yining

(Department of Coronary Heart Disease, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[KEY WORDS] lipoprotein(a); coronary heart disease; vulnerable plaque; optical coherence tomography

[ABSTRACT] **Aim** To study the correlation between lipoprotein(a) [Lp(a)] level and coronary vulnerable plaque based on optical coherence tomography (OCT). **Methods** From January 2015 to August 2018, patients admitted to the Heart Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University who were diagnosed as coronary heart disease by coronary angiography were examined by OCT. The analysis of the relationship between lipoprotein (a) level and coronary vulnerable plaque were completed by multiple linear regression and other statistical methods. **Results** A total of 144 patients were enrolled. (1) According to the Lp(a) level, the patients were divided into two groups: Lp(a) ≤300 mg/L group ( $n=99$ ) and Lp(a) >300 mg/L group ( $n=45$ ). The lipid arc of plaque in Lp(a) >300 mg/L group was larger than that in Lp(a) ≤300 mg/L group ( $P=0.021$ ), and the incidence of vulnerable plaque was higher than that in Lp(a) ≤300 mg/L group ( $P=0.001$ ). (2) The patients were divided into vulnerable plaque group ( $n=36$ ) and non-vulnerable plaque group ( $n=108$ ) by OCT. There were significant differences in sex, smoking history, type 2 diabetes mellitus, body mass index, low density lipoprotein and Lp(a) between the two groups (all  $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that Lp(a), type 2 diabetes mellitus and low density lipoprotein were independent influencing factors of vulnerable plaque, and were predictors of vulnerable plaque occurrence. **Conclusion** The high level of lipoprotein (a) is independently correlated with coronary vulnerable plaques.

冠心病是导致中国人口死亡的最常见疾病,其 居高不下的发病率、死亡率、致残率及复发率严重

[收稿日期] 2018-12-19

[修回日期] 2019-01-21

[基金项目] 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2016E02072);重大慢性非传染性疾病防控研究项目(2018YFC1312804)

[作者简介] 王钧,硕士研究生,研究方向为冠心病基础及介入治疗,E-mail 为 1057958292@qq.com。通信作者杨毅宁,主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向为冠心病基础及介入治疗,E-mail 为 yangyn5126@163.com。

威胁到人们生命健康,其危害性不容小觑<sup>[1]</sup>。值得关注的是,在临床上有相当一部分的患者平素健康状况良好且既往未发现传统心血管危险因素,却突发急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),甚至毫无预兆的猝死<sup>[2-3]</sup>。因此,识别影响冠状动脉斑块稳定性风险新的因素对于诠释个体心血管风险的变异是非常重要的。虽然在冠状动脉粥样硬化发生的机制方面仍在不断深入研究,但在影响冠状动脉斑块稳定性的因素方面尚欠缺。脂蛋白(a)作为心血管危险因素越来越受到研究者青睐,更关键的是冠心病患者在经过他汀类药物积极有效的治疗后,脂蛋白(a)所体现的残余风险价值<sup>[4-6]</sup>。脂蛋白(a)高水平状态可能通过促使斑块形成、诱导血小板活化、增强凝血、抑制纤溶酶作用等多种途径,导致冠状动脉斑块不稳定性增加,进而增加心血管不良事件发生的风险,因此临床工作者在血脂水平方面不能仅仅局限于低密度脂蛋白浓度水平,同时也应该关注脂蛋白(a)。病理研究发现,斑块破裂是导致急性心血管事件和心脏猝死的罪魁祸首,而斑块破裂的前体是易损斑块。近10年来腔内影像技术突飞猛进,作为当今最高分辨率、最接近病理的腔内影像学技术光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)是目前活体判断易损斑块的“金标准”。然而目前探讨易损斑块与脂蛋白(a)水平的相关性的研究尚缺乏。因此,本研究旨在利用OCT探讨脂蛋白(a)水平与冠状动脉易损斑块的相关性,为尽早识别高危心血管风险患者提供临床依据与指导。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取2015年1月至2018年8月期间在新疆医科大学第一附属医院心脏中心住院,并行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)+OCT检查的患者。本研究排除标准:严重心肺功能不全、肝或肾功能不全、感染或者恶性肿瘤、血小板低下、凝血功能障碍及其他血栓性疾病。通过筛选符合标准的研究对象共144例,其中诊断为稳定型心绞痛67例,不稳定型心绞痛51例,急性非ST段抬高型心肌梗死26例。通过OCT对患者的罪犯斑块部位进行检测,其中非易损斑块108例,易损斑块36例。

### 1.2 一般资料收集

经本院病案室调取符合本次研究标准的144例患者的临床病例资料。每位患者身高、体质量及血

压等一般资料由本院护士经标准的检测方法测得。体质指数(body mass index, BMI)=体质量/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)。患者临床基本信息资料通过患者入院记录收集。

### 1.3 临床生物化学指标的检测

患者静脉血样本是在CAG术前1天抽取的,清晨空腹状态下采集静脉血,血脂及血生物化学指标的检测均于本院医院检验科完成。肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)用来评估肾脏功能。本研究中根据脂蛋白(a)预测心血管疾病的临界值是>300 mg/L<sup>[7-8]</sup>以及本院脂蛋白(a)正常值上限为300 mg/L,分为2组:脂蛋白(a)≤300 mg/L组和脂蛋白(a)>300 mg/L组。

### 1.4 CAG 检查

本研究采用美国GE数字减影血管造影机,选择5F多功能造影导管分别置于左、右冠状动脉开口处,经多体位行CAG术,通过计算机定量分析冠状动脉狭窄程度。

### 1.5 OCT 检查及分析

本研究对造影所确定的病变血管采用圣犹达C7XR光学相干断层成像仪进行OCT检查获得斑块参数。对于罪犯血管进行OCT检测,取得理想的成像效果。使用自动回撤装置扫描靶部位血管,取得OCT结果(图1)。由2位本院技师应用OCT控制台独立图像进行数字化及离线分析,他们在对研究患者临床资料、CAG结果和实验室数据均不知晓的情况下,定性分析斑块类型:纤维斑块、脂质斑块、钙化斑块,及斑块破裂、斑块侵蚀、血栓、滋养血管、钙化小结。定量分析包括纤维帽厚度、巨噬细胞分级、最小管腔面积、正常管腔面积、狭窄率等情况。任何OCT图像结果不一致都由第3方协商一致解决。OCT横截面图像以1 mm为间隔进行分析。本研究将易损斑块定义为:在OCT中表现为纤维帽厚度<65 μm、脂质弧≥2个象限的斑块<sup>[9]</sup>。

### 1.6 统计学处理

采用EpiData 3.0软件作数据录入,数据双录入作为质量控制;应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计数资料以频数和百分位数表示,采用卡方检验或Fisher确切概率法分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。本研究根据脂蛋白(a)水平,分为脂蛋白(a)≤300 mg/L组和脂蛋白(a)>300 mg/L组2组;根据易损斑块判定标准,分为非易损斑块组和易损斑块组2组。根据分组变量脂蛋白(a)水平以评估易损斑块建立模型1,根据连续变量脂蛋白(a)水平以评估易损斑块建立模型2。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。



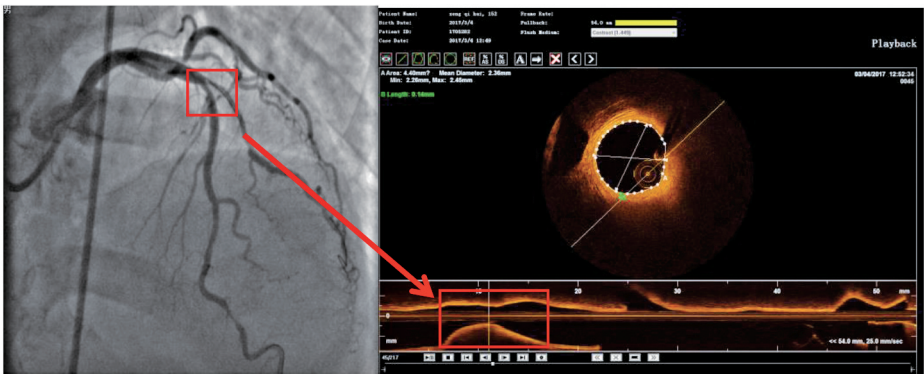


图 1. OCT 对罪犯血管病变处的斑块进行采集 方框内为罪犯血管病变处。

Figure 1. OCT collects plaque from the lesion of criminal blood vessel

## 2 结果

### 2.1 OCT 图像分析

基于 OCT 对患者的罪犯血管进行检测,定性分

析斑块类型:纤维斑块、脂质斑块、钙化斑块,及斑块破裂、斑块侵蚀、血栓、滋养血管、钙化小结等(图 2)。

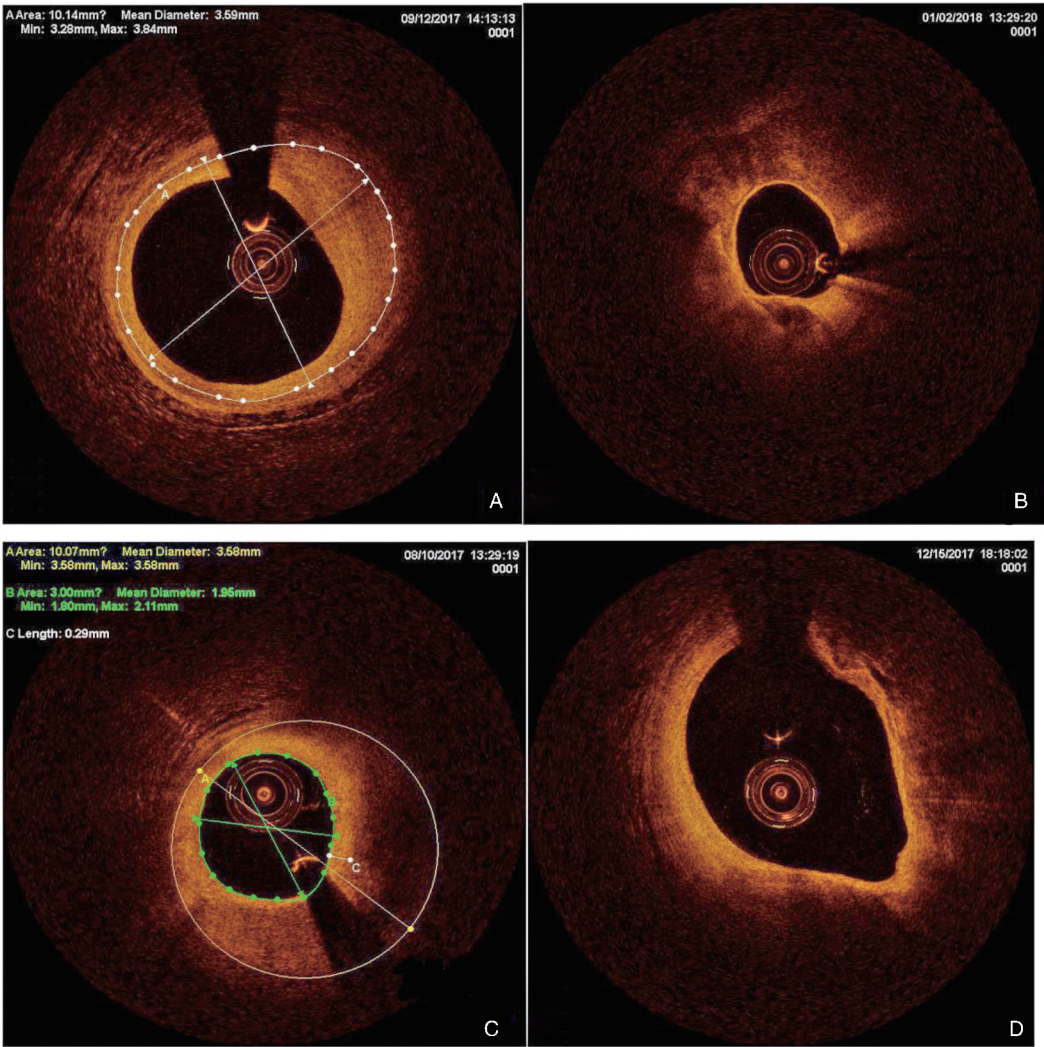


图 2. OCT 图像分析 A 为纤维斑块,B 为钙化斑块,C 为脂质斑块,D 为易损斑块。

Figure 2. OCT image analysis

## 2.2 易损斑块组与非易损斑块组一般临床资料比较

根据 OCT 进行斑块分析,将斑块分为非易损斑块(108 例)和易损斑块(36 例)。统计分析显示,易损斑块组和非易损斑块组在性别、吸烟、2 型糖尿病、BMI 方面差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表 1);女性患者易损斑块发生率低于男性患者,有吸烟史的患者易损斑块发生率高于不吸烟者,2 型糖尿病患者易损斑块发生率高于无 2 型糖尿病患者。易损斑块组的 BMI 高于非易损斑块组。2 组年龄、高血压、饮酒史、冠心病家族史、临床诊断指标上的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1. 2 组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data between two groups

项 目	非易损斑块组 ( $n=108$ )	易损斑块组 ( $n=36$ )	$t/\chi^2$	$P$
男性[例(%)]	80(74.1)	33(91.7)	4.947	0.026
年龄(岁)	56.67±12.57	56.44±9.26	0.113	0.910
高血压[例(%)]	57(52.8)	21(58.3)	0.336	0.562
2 型糖尿病[例(%)]	24(22.2)	16(44.4)	6.646	0.010
吸烟[例(%)]	41(38.0)	23(63.9)	7.350	0.007
饮酒[例(%)]	22(20.4)	8(22.2)	0.056	0.813
冠心病家族史 [例(%)]	23(21.3)	4(11.1)	1.839	0.175
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.26±3.26	27.06±2.85	2.955	0.004
临床诊断[例(%)]			1.183	0.554
稳定型心绞痛	53(49.1)	14(38.9)		
不稳定型心绞痛	36(33.3)	15(41.7)		
非 ST 段抬高型心肌梗死	19(17.6)	7(19.4)		

## 2.3 易损斑块组与非易损斑块组生物化学指标比较

统计分析显示,易损斑块组低密度脂蛋白、脂蛋白(a)水平高于非易损斑块组( $P<0.05$ ;表 2);2 组肌酐、eGFR、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 2.4 易损斑块组与非易损斑块组 OCT 检测参数比较

统计分析显示,2 组在纤维帽厚度、脂质弧、巨噬细胞分级、血栓、正常管腔面积方面差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表 3),易损斑块组的纤维帽厚度比非易损斑块组薄,脂质弧大于非易损斑块组,巨噬细胞分级高于非易损斑块组,正常管腔面积大于

非易损斑块组。2 组在斑块侵蚀、滋养血管、最小管腔面积、狭窄率、钙化小结方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2. 2 组生物化学指标比较

Table 2. Comparison of biochemical indicators between two groups

项 目	非易损斑块组 ( $n=108$ )	易损斑块组 ( $n=36$ )	$t/\chi^2$	$P$
肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	75.67±18.94	74.14±16.23	0.434	0.665
eGFR[ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]	106.85±35.07	118.39±39.34	1.658	0.099
甘油三酯( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.96±1.67	2.09±1.19	0.414	0.680
总胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	3.73±1.24	3.74±0.93	0.047	0.962
高密度脂蛋白 ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	1.02±0.27	0.98±0.26	0.782	0.436
低密度脂蛋白 ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2.22±0.88	2.73±0.87	2.986	0.003
脂蛋白(a)( $\text{mg}/\text{L}$ )	163(100,277)	326(124,551)	2.962	0.003
脂蛋白(a)[例(%)]			10.354	0.001
$\leq 300 \text{ mg}/\text{L}$	82(75.9)	17(47.2)		
$> 300 \text{ mg}/\text{L}$	26(24.1)	19(52.8)		

表 3. 2 组 OCT 参数比较

Table 3. Comparison of OCT parameters between two groups

项 目	非易损斑块组 ( $n=108$ )	易损斑块组 ( $n=36$ )	$t/Z/\chi^2$	$P$
纤维帽厚度( $\mu\text{m}$ )	170(110,300)	50(10,60)	7.293	$<0.001$
脂质弧(度)	48(0,145)	191(153,302)	7.067	$<0.001$
斑块破裂[例(%)]	0(0.0)	14(38.9)	42.198	$<0.001$
斑块侵蚀[例(%)]	10(9.3)	6(16.7)	0.844	0.358
巨噬细胞分级 [例(%)]			35.526	$<0.001$
0 级	73(67.6)	5(13.9)		
1 级	22(20.4)	16(44.4)		
2 级	12(11.1)	13(36.1)		
3 级	1(0.9)	1(2.8)		
4 级	0(0.0)	1(2.8)		
滋养血管[例(%)]	10(9.3)	5(13.9)	0.223	0.637
血栓[例(%)]	12(11.1)	19(52.8)	27.748	$<0.001$
最小管腔面积( $\text{mm}^2$ )	3.40±2.12	3.44±1.84	0.107	0.915
正常管腔面积( $\text{mm}^2$ )	10.07±3.02	11.82±3.29	2.950	0.004
狭窄率(%)	64.14±15.95	68.96±13.63	1.627	0.106
钙化小结[例(%)]	9(8.3)	0(0.0)	1.936	0.164

## 2.5 影响易损斑块的多因素 Logistic 回归分析

以冠状动脉斑块是否为易损斑块为因变量,单因素分析中差异有统计学意义的指标为自变量,建立以脂蛋白(a)分组的多因素 Logistic 回归分析(表 4),分析影响易损斑块的独立影响因素;结果显示,2 型糖尿病、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)为易损斑块独立预测因素,即患有 2 型糖尿病、低密度脂蛋白高、脂蛋白(a)>300 mg/L 的患者,发生薄纤维帽粥样硬化斑块的概率越高。建立以脂蛋白(a)浓度的多因素 Logistic 回归分析(表 5),分析影响易损斑块的独立影响因素;结果显示,2 型糖尿病、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)浓度为易损斑块独立预测因素,即患有 2 型糖尿病、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)高水平的患者,发生薄纤维帽粥样硬化斑块的概率越高。

表 4. 以脂蛋白(a)分组的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis according to lipoprotein(a) group

变 量	B	SE	WALS	P	OR	95%CI
脂蛋白(a) (分组)	1.124	0.455	6.103	0.013	3.077	1.261 ~ 7.508
性别	0.610	0.719	0.720	0.396	1.840	0.450 ~ 7.525
低密度脂蛋白	0.777	0.265	8.594	0.003	2.174	1.294 ~ 3.654
吸烟	0.862	0.489	3.113	0.078	2.369	0.909 ~ 6.175
2 型糖尿病	1.165	0.486	5.752	0.016	3.206	1.237 ~ 8.305
BMI	0.118	0.077	2.363	0.124	1.125	0.968 ~ 1.308

表 5. 以脂蛋白(a)浓度的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis according to lipoprotein(a) concentration

变 量	B	SE	WALS	P	OR	95%CI
脂蛋白(a) (浓度)	0.004	0.001	10.377	0.001	1.004	1.002 ~ 1.007
性别	0.372	0.734	0.257	0.612	1.451	0.344 ~ 6.119
低密度脂蛋白	0.792	0.273	8.412	0.004	2.207	1.293 ~ 3.769
吸烟	0.985	0.505	3.799	0.051	2.678	0.995 ~ 7.213
2 型糖尿病	1.003	0.506	3.929	0.047	2.726	1.011 ~ 7.348
BMI	0.130	0.079	2.704	0.100	1.139	0.975 ~ 1.331

## 2.6 不同脂蛋白(a)水平患者临床资料比较

根据血清脂蛋白水平将 144 例患者分为 2 组:脂蛋白(a)≤300 mg/L 组(n=99)和脂蛋白(a)>300 mg/L 组(n=45)。统计分析显示,2 组比较,临床资料差异无统计学意义(P>0.05;表 6)。

表 6. 不同脂蛋白(a)水平患者临床资料比较

Table 6. Comparison of clinical data of patients with different levels of lipoprotein(a)

项 目	脂蛋白 ≤300 mg/L 组 (n=99)	脂蛋白 >300 mg/L 组 (n=45)	t/χ <sup>2</sup>	P
男性[例(%)]	74(74.7)	39(86.7)	2.602	0.107
年龄(岁)	56.42±11.41	57.02±12.74	0.281	0.779
高血压[例(%)]	50(50.5)	28(62.2)	1.711	0.191
糖尿病[例(%)]	23(23.2)	17(37.8)	3.263	0.071
吸烟[例(%)]	41(41.4)	23(51.1)	1.178	0.278
饮酒[例(%)]	19(19.2)	11(24.4)	0.518	0.472
冠心病家族史 [例(%)]	18(18.2)	9(20.0)	0.067	0.796
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.48±3.50	26.22±2.59	1.412	0.161
肌酐(μmol/L)	73.96±16.44	78.22±21.65	1.175	0.244
甘油三酯(mmol/L)	1.94±1.59	2.11±1.53	0.572	0.568
总胆固醇(mmol/L)	3.83±1.24	3.50±0.97	1.493	0.138
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.03±0.26	0.96±0.28	1.566	0.120
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.34±0.92	2.38±0.86	0.258	0.797
eGFR[mL/(min· 1.73 m <sup>2</sup> )]	107.65±32.89	114.31±43.16	1.018	0.311
用药情况[例(%)]				
阿司匹林	80(80.8)	32(71.1)	1.683	0.195
他汀类	76(76.8)	31(68.9)	1.006	0.316
β受体阻断剂	39(39.4)	14(31.1)	0.913	0.339
ACR/ACEI	38(38.4)	15(33.3)	0.339	0.560
临床诊断[例(%)]			0.198	0.906
稳定型心绞痛	47(47.5)	20(44.4)		
不稳定型心绞痛	35(35.4)	16(35.6)		
非 ST 段抬高型心 肌梗死	17(17.2)	9(0.2)		

## 2.7 不同脂蛋白(a)水平患者 OCT 参数比较

统计分析显示,2 组在脂质弧、易损斑块差异具有统计学意义(P<0.05),脂蛋白(a)>300 mg/L 组病变斑块脂质弧大于脂蛋白(a)≤300 mg/L 组,易损斑块发生率高于脂蛋白(a)≤300 mg/L 组(表 7)。2 组在纤维帽厚度、斑块破裂、斑块侵蚀、巨噬细胞分级、滋养血管、血栓、钙化小结、病变长度、斑块类型、最小管腔面积、狭窄率、正常管腔面积方面差异无统计学意义(P>0.05)。



表 7. 不同脂蛋白(a)水平患者 OCT 参数比较

Table 7. Comparison of OCT parameters of patients with different levels of lipoprotein(a)

项 目	脂蛋白 ≤300 mg/L 组 (n=99)	脂蛋白 >300 mg/L 组 (n=45)	t/Z/χ <sup>2</sup>	P
纤维帽厚度(μm)	140(60,260)	100(50,190)	1.716	0.086
脂质弧(度)	104(0,165)	149(36,204)	2.302	0.021
斑块破裂[例(%)]	8(8.1)	6(13.3)	0.466	0.495
斑块侵蚀[例(%)]	13(13.1)	3(6.7)	1.309	0.253
巨噬细胞分级 [例(%)]			2.442	0.698
0 级	56(56.6)	22(48.9)		
1 级	25(25.3)	13(28.9)		
2 级	15(15.2)	10(22.2)		
3 级	2(2.0)	0(0.0)		
4 级	1(1.0)	0(0.0)		
滋养血管[例(%)]	8(8.1)	7(15.6)	1.138	0.286
血栓[例(%)]	21(21.2)	10(22.2)	0.019	0.891
钙化小结[例(%)]	7(7.1)	2(4.4)	0.054	0.816
病变长度(mm)	9.53±3.50	9.22±3.55	0.482	0.630
斑块类型[例(%)]			5.088	0.079
脂质斑块	46(37.0)	30(66.7)		
钙化斑块	27(27.3)	8(17.8)		
纤维斑块	26(26.3)	7(15.6)		
易损斑块[例(%)]	17(17.2)	19(42.2)	10.354	0.001
最小管腔面积 (mm <sup>2</sup> )	3.50±2.30	3.21±1.33	0.957	0.340
正常管腔面积 (mm <sup>2</sup> )	10.48±2.96	10.57±3.62	0.156	0.876
狭窄率(%)	64.43±15.91	67.35±14.53	1.046	0.297

### 3 讨 论

心血管疾病是当今社会危害人类生命健康的“头号杀手”,病情发展严重时会导致人心肌梗死而猝死。21 世纪初,无论是发达国家还是发展中国家,心血管疾病引起的死亡率都在大幅度上升<sup>[10]</sup>。预计到 2020 年,将有三分之一的患者死于心血管疾病,冠心病也将成为患者致死和致残的首位病因<sup>[11]</sup>,其中 70% 的致死性急性心肌梗死和(或)冠状动脉猝死患者发病,关键因素是由于斑块破裂<sup>[12]</sup>,因此界定反映动脉粥样硬化斑块,尤其是被视为斑块破裂前体的易损斑块演变的不同阶段,显得尤为重要。充分明确冠心病的发病机制,能及早识别具有潜在危险的冠状动脉粥样硬化斑块患者,必将为降低心血管疾病风险对人类健康的危害提供医学保障。OCT 作为光学活组织切片检查的一种有

效手段,能及时准确发现易损斑块,为临床甄别提供依据,为拯救高危斑块患者生命赢得时间。目前具有充分证据或被广泛接受的心血管危险因素主要包括高血压、吸烟、高胆固醇血症、糖尿病、肥胖、年龄、性别和心血管病早发家族史。心血管危险因素和心血管不良事件发生率之间的联系被广泛承认。但目前只有很少的研究评估了脂蛋白(a)与冠状动脉斑块的特征或进展,二者之间具体联系至今未能明确。因此本研究旨在应用检测易损斑块“金标准”的 OCT 明确冠状动脉斑块与脂蛋白(a)的相关性。

脂蛋白(a)结构中心为一个类似低密度脂蛋白的脂质核心,在其外周有 2 个凭借 1 个二硫键相连接的载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B100。因此,结合脂蛋白(a)的结构特点,其在动脉粥样硬化和促血栓形成进程中所起的作用是显而易见的。既往国内外多项相关临床研究表明脂蛋白(a)>300 mg/L 是心血管疾病的危险因素<sup>[7-8,13-14]</sup>,并且本院血脂分析报告中以脂蛋白(a)300 mg/L 界定为正常上限,因此本研究以 300 mg/L 为界限进行分组比较。由于脂蛋白(a)体积大小与浓度几乎不受年龄、体质量、饮食、运动和调脂药物的影响<sup>[15]</sup>,以脂蛋白(a)水平评估患者的冠状动脉狭窄和心血管不良事件发生率具有潜在的临床价值。本研究显示,脂蛋白(a)≤300 mg/L 组和脂蛋白(a)>300 mg/L 组在性别、年龄、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、家族史、BMI、血脂分析指标、冠心病二级预防用药方面差异没有统计学意义。Albers 等<sup>[16]</sup>研究通过药物将低密度脂蛋白维持在理想水平状态下发现,脂蛋白(a)依然是心血管疾病的残余危险因素。Cho 等<sup>[17]</sup>基于研究对象的血清脂蛋白(a)水平,根据三分位数分成低组(<138 mg/L)、中组(138~306 mg/L)、高组(>306 mg/L),显示脂蛋白(a)升高与急性心肌梗死患者的长期不良预后显著相关。近年来我国一项前瞻性队列研究通过对 1 684 例已行 CAG 或者经皮冠状动脉介入术后患者进行长期随访,发现脂蛋白(a)水平升高是长期死亡率的独立预测指标,而不是低密度脂蛋白胆固醇水平<sup>[18]</sup>。费玲等<sup>[19]</sup>应用血管内超声技术研究发现,血清脂蛋白(a)水平与斑块易损性指标如软斑块面积百分比、偏心指数和血管重构指数呈正相关,可作为冠状动脉易损斑块的评估因子。李卫红<sup>[20]</sup>应用血管内超声技术探讨 112 例冠心病患者动脉粥样硬化危险因素对冠状动脉斑块的影响,研究发现利用脂蛋白(a)检测和分析,有助于预测易损斑块形成和 ACS

的早期筛查。本研究利用 OCT 分析罪犯血管中的病变斑块,发现高水平脂蛋白(a)状态下,斑块脂质弧角度更大,易损斑块检出率高,这可能与脂蛋白(a)本身结构密切相关,因为其拥有类似低密度脂蛋白的脂质核心,因而具备与低密度脂蛋白一样的致动脉粥样硬化风险,而且因为其外周结构特点能与低密度脂蛋白聚合,导致其在内膜下的停留时间延长,被氧化修饰机会增加,最终被巨噬细胞摄取形成泡沫细胞,增加了动脉粥样硬化斑块不稳定性<sup>[21-23]</sup>。

本研究根据易损斑块在 OCT 的影像学特征,分为易损斑块组(36 例)和非易损斑块组(108 例),从冠状动脉斑块特征的角度论证了 2 型糖尿病、低密度脂蛋白、高水平脂蛋白(a)为易损斑块的独立预测因素。根据既往病理学及实验研究资料显示,脂蛋白(a)致病机制主要有以下几个方面:(1)脂蛋白(a)外周结构中载脂蛋白 A 与纤维酶原具有同源性,经氧化后产生氧化磷脂激活炎症反应,并通过竞争性抑制纤溶酶原激活而起到潜在的抗纤溶作用<sup>[24]</sup>;(2)脂蛋白(a)停留在冠状动脉内皮下的时间较低密度脂蛋白延长,比低密度脂蛋白更易发生自身氧化,同时为清道夫受体摄取提供条件,最终巨噬细胞摄取来自脂蛋白(a)的胆固醇,而转化为泡沫细胞<sup>[25]</sup>;(3)脂蛋白(a)在冠状动脉壁发生氧化修饰,进而能激活转化生长因子刺激平滑肌细胞增生并提高其活力;(4)脂蛋白(a)外周结构的载脂蛋白 B 部分易于结合蛋白聚糖,而游离的载脂蛋白 A 部分通过结合富含胆固醇的颗粒,促使由受体介导的低密度脂蛋白和脂蛋白(a)被巨噬细胞大量摄取<sup>[26]</sup>。然而在本研究中高水平脂蛋白(a)患者与正常水平患者的病变斑块在巨噬细胞浸润方面差异并没有统计学意义,可能因为研究样本量较小,导致其误差较大。Niccoli 等<sup>[27]</sup>利用 OCT 对 51 名 ACS 患者的罪犯血管中病变最严重处进行分析,发现脂蛋白(a)水平升高的患者发生易损斑块概率更高,反映出高水平脂蛋白(a)可以作为识别冠状动脉粥样硬化高风险患者的依据;本研究结果也与此相符合。由于脂蛋白主要受遗传调控,受药物、饮食、环境等的影响较小,这为临床工作者可以更早、更有效地预测心血管事件提供了手段。脂蛋白(a)与动脉粥样硬化发生及进展紧密相关,尤其是氧化修饰后的氧化型脂蛋白(a)具有更强的致动脉粥样硬化作用,值得我们深入研究。

众所周知,CAG 系诊断冠心病的“金标准”,但对于血管的三维结构它提供的却是二维的影像,所

以只能评价血管管腔狭窄;而 OCT 代表了一种高分辨率的新技术,能对 CAG 进行很好补充,给临床工作者提供清晰的血管三维图像。但在本研究中仍存在一些缺陷:(1)本研究是单中心回顾性病例对照研究,研究人群相对较小,选择偏倚的可能性不能排除;(2)本研究仅对靶病灶处的斑块组成进行分析,未对非靶病灶组成进行分析,这种方法可能遗漏了轻度的动脉粥样硬化病变和正在重塑斑块,所以可能导致选择偏差;(3)在本研究收集的资料中,没有检测脂蛋白(a)以外的其他指标,比如载脂蛋白 A 亚型和被氧化修饰的脂蛋白(a),及高敏 C 反应蛋白等炎症标志物。仅以目前的分析还无法确定脂蛋白(a)在冠心病患者的发病机制中是起直接作用还是只是作为心血管风险升高的标志,因此将来的研究应该关注针对脂蛋白(a)的治疗方法,以减少冠心病患者易损斑块发生率。

综上所述,冠心病患者血清脂蛋白(a)高水平状态与易损斑块有独立相关性,提示我们不仅要关注冠心病传统危险因素,也应该关注血清脂蛋白(a)水平是否在正常范围,特别是对早发冠心病的年轻患者,更应重视对脂蛋白(a)水平的筛查。

#### [参考文献]

- [1] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6.
- [2] Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease [J]. JAMA, 2003, 290(7): 898-904.
- [3] Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events[J]. JAMA, 2003, 290(7): 891-897.
- [4] Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipo-protein (a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk; analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [J]. Circulation, 2014, 129(6): 635-642.
- [5] Zhao Y, Delaney JA, Quek RGW, et al. Cardiovascular disease, mortality risk, and healthcare costs by lipoprotein (a) levels according to low-density lipoprotein cholesterol levels in older high-risk adults[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(7): 413-420.
- [6] Dai W, Long J, Cheng Y, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) levels were associated with increased risk of cardiovascular events in Chinese patients with stable coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7726.

- [7] Hoeffler G, Harnoncourt F, Paschke E, et al. Lipoprotein (a): A risk factor for myocardial infarction[J]. Arteriosclerosis, 1988, 8(4): 398-401.
- [8] Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(11): 1263-1282.
- [9] Jang IK, Teamey GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography[J]. Circulation, 2005, 111(12): 1551-1555.
- [10] Guilbert JJ. The world health report 2002--reducing risks, promoting healthy life[J]. Educ Health (Abingdon), 2003, 16(2): 230.
- [11] Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease 1990-2020[J]. Nat Med, 1998, 4(11): 1241-1243.
- [12] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient[J]. Circulation, 2003, 108(14): 1664-1672.
- [13] Kamstrup PR, Tybjaerghansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction [J]. JAMA, 2009, 301(22): 2331-2339.
- [14] Zhou BY, Sun D, Wang C, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration is associated with the coronary severity but not with events in stable coronary artery disease patients: A Chinese cohort study [J]. Heart Lung Circ, 2018, DOI: 10.1016/j.hlc.2018.05.190.
- [15] Tregouet DA, König IR, Erdmann J, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease[J]. Nat Genet, 2009, 41(3): 283-285.
- [16] Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-I and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (atherothrombosis intervention in metabolic syndrome with low HDL/high triglyceride and impact on global health outcomes)[J]. J AM Coll Cardiol, 2013, 62(17): 1575-1579.
- [17] Cho JY, Jeong MH, Ahn Y, et al. High lipoprotein(a) levels are associated with long-term adverse outcomes in acute myocardial infarction patients in high Killip classes [J]. Korean Circ J, 2010, 40(10): 491-498.
- [18] Feng Z, Li HL, Bei WJ, et al. Association of lipoprotein (a) with long-term mortality following coronary angiography or percutaneous coronary intervention [J]. Clin Cardiol, 2017, 40(9): 674-678.
- [19] 费玲, 张军, 王长厚, 等. 血清脂蛋白(a)水平与血管内超声斑块显像特征的关系[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(5): 888-890.
- [20] 李卫红. 冠状动脉硬化易损斑块影响因素与急性冠状动脉综合征的关系[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(12): 169-171.
- [21] 覃群婷, 邓秀婷, 路文盛. 脂蛋白(a)的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(2): 194-200.
- [22] Pepke W, Eisenreich A, Jaster M, et al. Bivalirudin inhibits periprocedural platelet function and tissue factor expression of human smooth muscle cells[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(2): 115-123.
- [23] Samarghandian S, Borji A, Delkhosh MB, et al. Safranin treatment improves hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Pharm Sci, 2013, 16(2): 352-362.
- [24] Buechler C, Ullrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes[J]. Blood, 2001, 97(4): 981-986.
- [25] Leibundgut G, Scipione C, Yin H, et al. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein A and lipoprotein(a) [J]. J Lipid Res, 2013, 54(10): 815-830.
- [26] 李健斋, 王抒. 低密度脂蛋白、脂蛋白(a)与冠心病[J]. 中华检验医学杂志, 1999, 22(1): 5-8.
- [27] Niccoli G, Cin D, Scalone G, et al. Lipoprotein(a) is related to coronary atherosclerotic burden and a vulnerable plaque phenotype in angiographically obstructive coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2016, 246: 214-220.
- (此文编辑 曾学清)