

• 四川大学华西医院实验医学科专题 •

冠心病危险生物学标志物的探索*

樊吉文¹, 朱雅琪¹, 张小飞², 李军辉³, 陈奕君¹, 凌秋艳¹, 梁如意¹, 干 伟^{1△}

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 西北妇女儿童医院医学检验中心, 陕西西安 710061; 3. 河南省平顶山市第一人民医院检验科, 河南平顶山 467000)

摘要:目的 对冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的危险因素进行再评估,寻找更全面的冠心病预警指标。方法 收集 2018 年 8 月至 2019 年 12 月四川大学华西医院经冠脉造影确诊为冠心病,且确认入院前未服用过他汀类等降脂药的 298 例患者作为冠心病组,收集无冠心病的健康人群 290 例作为对照组,分析两组患者病史和实验室指标的差异。结果 冠心病组三酰甘油(TG)、非高密度脂蛋白胆固醇(Non-HDL-C)、残余胆固醇(RC)、单核细胞显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 A(apoA)和同型半胱氨酸(Hcy)显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),多因素 logistic 回归分析提示 TG、RC 和 Non-HDL-C 升高是冠心病的独立危险因素,而 apoA 是冠心病的保护因素。结论 临床在关注传统血脂四项的基础上,也应注意监测 RC、Non-HDL-C、apoA 水平。

关键词:冠心病; 危险生物学标志物; 非高密度脂蛋白胆固醇; 残余胆固醇
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.004 **中图法分类号:**R541.4
文章编号:1673-4130(2020)07-0782-04 **文献标识码:**A

Exploration of coronary heart disease risk biomarkers*

FAN Jiwen¹, ZHU Yaqi¹, ZHANG Xiaofei², LI Junhui³, CHEN Yijun¹,
LING Qiuyan¹, LIANG Ruyi¹, GAN Wei^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Medicine Laboratory Center of Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan 467000, China)

Abstract:Objective To re-evaluate laboratory risk factors for coronary heart disease and to find more comprehensive early warning indicators of coronary heart disease. **Methods** From August 2018 to December 2019, 298 patients who were diagnosed with coronary heart disease by coronary angiography at West China Hospital of Sichuan University and confirmed that they had never taken lipid-lowering drugs such as statins before admission were used as a case group. 290 healthy people without coronary heart disease were collected as control group, which was used to analyze the differences in medical history and laboratory indicators between the two groups. **Results** The triglyceride(TG), non-high-density lipoprotein cholesterol(Non-HDL-C), remnant cholesterol(RC), and monocytes in the coronary heart disease group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). Total cholesterol in the coronary heart disease group(TC), high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), apolipoprotein A(apoA), and homocysteine(Hcy) were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that TG, Elevated RC and Non-HDL-C were independent risk factors for coronary heart disease, while apoA was a protective factor for coronary heart disease. **Conclusion** On the basis of paying attention to the four traditional blood lipids, we should also pay attention to monitoring the levels of RC, Non-HDL-C, and apoA.

Key words: coronary heart disease; risk biological markers; non-high-density lipoprotein cholesterol; remnant cholesterol

* 基金项目:四川省科技厅项目(2019YJ0061)。
作者简介:樊吉文,女,华西医院规培技师,主要从事临床生化研究。△ 通信作者,E-mail:2004ganwei@163.com。
本文引用格式:樊吉文,朱雅琪,张小飞,等.冠心病危险生物学标志物的探索[J].国际检验医学杂志,2020,41(7):782-786.

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病^[1]。随着社会经济的发展,人口老龄化及城镇化进程加速,我国心血管病危险因素增长趋势明显。目前心血管病死亡占我国城乡居民总死亡原因的首位^[2]。传统认为血脂四项,包括总胆固醇(TC)升高、三酰甘油(TG)升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是冠心病最主要的危险因素。然而,越来越多的研究发现,血脂四项并不能完全准确地评估动脉粥样硬化。2017 年,发表在美国心脏病学会杂志上的一项研究对无传统心血管危险因素的 4 184 例个体进行数据统计,发现有 49.7% 的无传统心血管危险因素的个体患有亚临床动脉粥样硬化(动脉斑块或冠脉钙化)^[3]。随着人们对动脉粥样硬化机制的了解和加深,生物标志物对于冠心病的早期诊断、危险分层、预后评估及治疗策略的选择有重要作用,成为了冠心病研究领域的热点。本文旨在探索冠心病密切相关的生物学标志物用于风险评估,从而对临床提供更好的参考标准。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集四川大学华西医院 2018 年 8 月至 2019 年 12 月所有经过冠脉造影确诊冠心病的患者,且确认入院前从未服用过他汀类等降脂药的冠心病患者 298 例作为冠心病组。按照血管动脉粥样硬化病变程度,将冠心病组分为单支病变组和多支病变组。其中,单支病变组 124 例,男性 90 例,女性 34 例,年龄在 35~91 岁,多支病变组 174 例,男性 135 例,女性 39 例,年龄 36~89 岁。收集四川大学华西医院健康体检中心健康人群标本 290 例作为对照组,其中男性 75 例,女性 35 例,年龄 50~96 岁,且均通过一般病史,心电图等检查排除肾病、恶性肿瘤、先天性心脏病、家族性高胆固醇血症等疾病。

1.2 仪器与试剂 所有生化指标均采用罗氏公司 Cobas8000 全自动生化分析仪检测,除同型半胱氨酸(Hcy)采用迈克公司检测试剂外,其余试剂均为罗氏公司配套试剂。单核细胞数使用 Sysmex 公司 XN9000 及其配套试剂。冠脉造影仪器使用飞利浦公司 FD10/20,造影剂使用碘克沙醇。

1.3 方法 TG、TC、LDL-C、HDL-C、Hcy 使用酶学比色终点法检测,载脂蛋白 A(apoA)、载脂蛋白 B(apoB)、脂蛋白 a[Lp(a)]使用免疫浊度法检测。单核细胞检测方法是核酸荧光染色结合流式细胞术。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 进行统计学分析,符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本间均数比较采用独立样本 *t* 检验,偏态数据采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两样本间采用 Mann Whitney *U* 检验。定性资料组间比较采用 χ^2 检验。危险因素与冠心病之间的关系通过多变量回归分析,采用常规的 logistic 逻辑回归模型进行评估,判断对冠心病有影响的因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病独立危险因素的分析 两组年龄、性别、脑梗史、体质量指数(BMI)、LDL-C、apoB、apoA/apoB 和 Lp(a)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组间高血压、糖尿病、吸烟、TC、HDL-C、TG、非高密度脂蛋白胆固醇(Non-HDL-C)、残余胆固醇(RC)、单核细胞数、apoA 和 Hcy 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中冠心病组 TG、Non-HDL-C、RC、单核细胞数均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。冠心病组 TC、HDL-C、apoA 和 Hcy 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。冠心病组高血压、糖尿病和吸烟史的人数比例均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示冠心病与高血压、糖尿病和吸烟有关。见表 1。

表 1 冠心病组和对照组各项指标的比较

项目	冠心病组	对照组	统计值	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	225(75.5)	198(68.3)	3.803	0.051
女性[<i>n</i> (%)]	73(24.5)	92(31.7)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.51 $\pm$ 11.25	65.25 $\pm$ 10.63	-1.921	0.055
高血压[<i>n</i> (%)]				
是	147(49.3)	100(34.5)	13.297	<0.05
否	151(50.7)	190(65.5)		
糖尿病[<i>n</i> (%)]				
是	67(22.5)	28(9.7)	17.854	<0.05
否	231(77.5)	262(90.3)		
脑梗史[<i>n</i> (%)]				
是	12(4.0)	9(3.1)	0.364	0.546

续表 1 冠心病组 and 对照组各项指标的比较

项目	冠心病组	对照组	统计值	P
否	286(96.0)	281(96.9)		
吸烟[n(%)]				
是	139(46.6)	67(23.1)	35.785	<0.05
否	159(53.4)	223(76.9)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.26±2.92	23.82±2.77	-1.863	0.063
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.61±1.20	4.98±1.03	-3.965	<0.05
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.15±0.32	1.48±0.38	-11.530	<0.05
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.81±1.04	2.97±0.87	-1.911	0.057
TG[mmol/L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	1.59(1.05~2.36)	1.28(0.96~1.81)	-4.004	<0.05
Non-HDL-C[mmol/L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	3.4(2.72~4.08)	1.97(1.76~2.19)	-16.615	<0.05
RC[mmol/L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	0.54(0.39~0.79)	0.45(0.29~0.64)	-4.415	<0.05
单核细胞数[$\times 10^9/L, M(P_{25}\sim P_{75})$]	0.48(0.36~0.64)	0.36(0.29~0.45)	-8.662	<0.05
apoA(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.50±0.23	1.71±0.29	-7.438	<0.05
apoB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.00±0.30	1.05±0.27	-1.417	0.157
apoA/apoB[$M(P_{25}\sim P_{75})$]	1.5(1.24~2.01)	1.64(1.31~2.07)	-1.833	0.067
Hcy(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	19.42±5.70	20.16±5.93	-2.548	0.011
Lp(a)[mg/dL, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	17.90(6.82~52.16)	16.76(8.68~35.59)	-0.444	0.657

采用独立样本 *t* 检验初步筛选出影响因素后,使用多因素 logistic 回归分析方法分析冠心病独立危险因素,结果显示 TG、RC 和 Non-HDL-C 升高是冠心病的独立危险因素,而 apoA 是冠心病的保护因素,见表 2。

2.2 冠状动脉单支病变组和多支病变组各项指标的
差异分析 根据冠脉造影结果,将冠心病组分为单支病变组和多支病变组,比较两组各指标的差别。因有的标本量不够,冠心病组 apoA、apoB、apoA/apoB、Hcy、Lp(a)只有 99 例有相应的数据。见表 3。两组

吸烟和年龄比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);两组其他各项指标比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 冠心病危险因素分析

项目	回归系数	P	OR	95%CI	
				下限	上限
apoA	-2.826	<0.05	0.059	0.021	0.167
TG	0.345	0.002	1.412	1.138	1.751
Non-HDL-C	2.701	<0.05	14.895	9.557	23.215
RC	0.709	0.001	2.032	1.319	3.13

表 3 病变程度分组的基本特征

项目	单支病变组	多支病变组	统计值	P
男性[n(%)]	90(72.6)	135(77.6)	0.981	0.322
女性[n(%)]	34(27.4)	39(22.4)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	61.57±11.46	64.90±10.91	-2.537	0.012
高血压[n(%)]				
是	55(44.4)	92(52.9)	2.102	0.147
否	69(55.6)	82(47.1)		
糖尿病[n(%)]				
是	25(20.2)	42(24.1)	0.657	0.418
否	99(79.8)	132(75.9)		
脑梗史[n(%)]				
是	3(2.4)	9(5.2)	0.797	0.372
否	121(97.6)	165(94.8)		
吸烟[n(%)]				

续表 3 病变程度分组的基本特征

项目	单支病变组	多支病变组	统计值	P
是	48(38.7)	91(52.3)	5.372	0.02
否	76(61.3)	83(47.7)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.28±3.05	24.24±2.82	0.123	0.902
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.71±1.17	4.55±1.20	1.122	0.263
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.18±0.31	1.12±0.33	1.528	0.128
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.89±1.05	2.76±1.03	1.041	0.299
TG[mmol/L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	1.54(1.10~2.42)	1.63(1.00~2.36)	-0.139	0.889
Non-HDL-C[mmol/L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	3.48(2.70~4.20)	3.36(2.76~4.07)	-0.750	0.453
RC[mmol/L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	0.55(0.39~0.78)	0.53(0.38~0.79)	-0.046	0.963
单核细胞数[$\times 10^9$ /L, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	0.48(0.35~0.62)	0.48(0.36~0.65)	-0.168	0.866
apoA(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.54±0.18	1.47±0.24	1.591	0.115
apoB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	0.98±0.318	1.02±0.29	-0.689	0.492
apoA/apoB[$M(P_{25}\sim P_{75})$]	1.59(1.31~2.09)	1.45(1.18~1.92)	-1.477	0.140
Lp(a)[mg/dL, $M(P_{25}\sim P_{75})$]	15.01(6.00~68.05)	18.25(7.79~52.16)	-0.589	0.556

3 讨 论

近年来,预防冠心病的重点主要集中在常规和公认的风险参数的管理上,即降低 LDL-C,但这一做法目前看起来似乎不充分。虽然流行病学研究中总是将 LDL-C 作为衡量脂蛋白导致冠心病风险的主要指标,然而,低密度脂蛋白并不是唯一参与动脉粥样硬化性心脏病的脂蛋白。本研究也发现了一些可能对临床有意义的指标。在收集冠心病组的过程中,通过询问病史确保结果没有受到降脂药的影响,且加入了冠脉造影结果,结合探讨影像学 and 实验室指标的相关性。其次是在匹配年龄和性别的基础上,对病史和实验室指标进行分析,纳入了较多的实验室指标,考虑较为全面。

RC 由计算得来,RC = TC - (HDL-C) - (LDL-C),由空腹时的极低密度脂蛋白(VLDL)和中间密度脂蛋白(IDL)中的胆固醇或非空腹时的 VLDL、IDL 和乳糜微粒残余物中的胆固醇组成。Non-HDL-C 是 TC 减去 HDL-C 所得的差值。所以它含有所有“有害”的胆固醇,是所有致动脉粥样硬化颗粒的总和。此外,高血清 Lp(a)水平[Lp(a) > 30 mg/dL]已被证明是冠心病和心肌梗死的一个重要危险因素^[4-5]。Lp(a)可以在血管内皮细胞下沉积,可能参与血管内膜炎症、血栓形成及泡沫细胞形成等过程,在动脉粥样硬化过程中发挥作用^[6],并且“全基因组关联”研究(GWAS)已确认 Lp(a)遗传基因是最重要的心血管疾病(CVD)风险诱因之一^[7]。此外,有研究认为 Hcy 也是心血管疾病的独立危险因素,可能机制是 Hcy 通过加强凝血因子 V 和Ⅺ的活性,抑制蛋白 C 的活性,阻止组织纤溶酶原复合物结合到内皮细胞等,从而促进血栓形成^[8]。冠心病的病理基础是冠状动脉硬化,而泡沫细胞是动脉粥样硬化的早期事件,因此研究者

认为单核细胞和冠心病之间也有一定关系。

研究发现 RC、Non-HDL、apoA 与冠心病独立相关。近年有研究表明,RC 水平在缺血性心脏病患者中明显升高,可作为急性冠脉综合征与稳定型心绞痛的鉴别指标^[9]。同时,计算和测量的 RC 水平的升高与缺血性心脏病患者全因死亡率的升高有关,而 LDL-C 的升高则与此无关,这表明在缺血性心脏病患者中,RC 水平的增加可以解释全身性风险^[10]。研究证明了 RC 是冠心病的危险因素,有研究甚至表明,RC 与冠心病患者支架术后再狭窄相关^[11],这也提示可以进一步探讨 RC 和冠心病的相关性。

Meta 分析显示,在冠心病风险评估中,Non-HDL-C 与 LDL-C 一样好,在轻度、中度的高三酰甘油血症患者中优于 LDL-C^[12]。有研究表明血清 Non-HDL-C 水平与冠状动脉病变严重程度的相关性优于血清 LDL-C 水平^[13]。在高三酰甘油血症患者、非空腹样本和 LDL-C 水平非常低的人群中,Non-HDL-C 和 apoB 比 LDL-C 更准确^[14]。血浆 apoB 水平反映了动脉粥样硬化前脂蛋白(极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白)水平,而 Non-HDL-C 水平反映了这些颗粒运输的胆固醇水平^[15]。越来越多的证据表明,Non-HDL-C 和 apoB 在预测动脉硬化性心血管疾病风险方面优于 LDL-C,并且在一些治疗指南中都被指定为次要目标^[16]。SONDERMEIJER 等^[15]通过 Kaplan-Meier 生存分析显示,随着 Non-HDL-C 和 apoB 四分位的增加,冠心病的风险也在增加,且 Non-HDL-C 和 apoB 预测未来冠心病风险的能力具有可比性。因此,Non-HDL-C 结果比 LDL-C 更可靠,研究证实了 Non-HDL-C 是冠心病的独立危险因素,应重视冠心病患者 Non-HDL-C 水平的有效控制。

apoA 是构成血浆高密度脂蛋白的重要组分,因

此理论上,冠心病组 apoA 水平应低于对照组,高水平的 apoA 是冠心病的保护因素,研究也证实了这一观点。但是本研究结果显示,对照组 TC 水平比冠心病组高,冠心病组 Hcy 水平比对照组高,这一结论与传统不符,可能是因为对照组的人群饮食用药相关情况没有纳入考虑而造成差异,而且冠心病组中患者本身有高血压、糖尿病、脑梗史的比例较大,因此可能在日常生活中已开始注意进行低盐低脂的饮食。此研究也存在一些局限性,在收集对照组时,因仅从一般病史上排除并无冠脉造影或颈动脉彩超结果上选择纳入人群,而误入一些隐匿性冠心病,今后应该在一定条件的基础上对对照组行冠脉造影或颈动脉彩超,以严格纳入标准。

4 结 论

本研究表明,RC、Non-HDL-C 升高是冠心病的独立危险因素,应作为新的冠心病风险指标在临床推广,在关注降低 LDL-C 的同时也应关注 RC、Non-HDL-C 的水平控制。同时,研究结论得出 apoA 是冠心病的保护因素,apoA 也可作为临床对冠心病监测指标之一。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [3] FERNÁNDEZ-FRIERA L, FUSTER V, LÓPEZ-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] RHOADS G G, DAHLEN G, BERG K, et al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction[J]. JAMA, 1986, 256(18):2540-2544.
- [5] BOSTOM A G, GAGNON D R, CUPPLES L A, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein(a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women[J]. Circulation, 1994, 90(4):1688-1695.
- [6] KRONENBERG F, UTERMANN G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics[J]. J Intern Med, 2013, 273(1):6-30.
- [7] STULNIG T M, MOROZZI C, REINDL-SCHWAIGH

- OFER R, et al. Looking at Lp(a) and Related Cardiovascular Risk: from Scientific Evidence and Clinical Practice [J]. Curr Atheroscler Rep, 2019, 21(10):37.
- [8] KUMAKURA H, FUJITA K, KANAI H, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine are risk factors for coronary artery disease in Japanese patients with peripheral arterial disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(4):344-354.
- [9] 汪萍,毛剑虹,陆一闻,等. 残余胆固醇在急性冠脉综合征患者评估中的应用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 32(12):1750-1753.
- [10] JEPSEN A M K, LANGSTED A, VARBO A, et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5 414 patients with ischemic heart disease[J]. Clin Chem, 2016, 62(4):593-604.
- [11] XU X, PANDIT R U, HAN L, et al. Remnant lipoprotein cholesterol independently associates with in-stent restenosis after drug-eluting stenting for coronary artery disease [J]. Angiology. 2019, 70(9):853-859.
- [12] ZHANG X, LIU J, WANG M, et al. Twenty-year epidemiologic study on LDL-C levels in relation to the risks of atherosclerotic event, hemorrhagic stroke, and cancer death among young and middle-aged population in China [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(5):1179-1189.
- [13] 史磊. 血清低密度脂蛋白胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇水平与冠状动脉病变严重程度相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(2):17-21.
- [14] PISCHON T. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein b in the prediction of coronary heart disease in men[J]. Circulation, 2005, 112(22):3375-3383.
- [15] SONDERMEIJER B M, RANA J S, ARSENAULT B J, 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):1009-1015.
- [16] BRUNNER F J, WALDEYER C, OJEDA F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the multinational cardiovascular risk consortium [J]. Lancet, 2019, 394(10215):2173-2183.

(收稿日期:2019-09-10 修回日期:2020-01-10)