

脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的关系分析*

齐惠斌¹ 游向东¹ 张华¹ 董明香¹ 刘叶¹ 王涛² 邱娜³

[摘要] 目的:分析脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的关系。方法:选取保定市第四中心医院 2020 年 1 月—2020 年 12 月收治的 400 例急性心肌梗死患者为研究对象,依据 Rentrop 分级分为冠脉侧支循环形成不良组(250 例)以及冠脉侧支循环形成良好组(150 例),测定并比较两组血清脂蛋白 a 的差异,利用 Spreaman 相关性分析法检验脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的相关性,绘制受试者工作特征曲线评价脂蛋白 a 预测急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的价值。结果:冠脉侧支循环形成不良组血清脂蛋白 a、心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽高于冠脉侧支循环形成良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Spreaman 相关性分析结果提示:脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级呈负相关性($r = -0.52, P < 0.05$),心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级无相关性($P > 0.05$);受试者工作特征曲线提示:脂蛋白 a 预测急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的曲线下面积为 0.910、截断值为 170.50 mg/L、敏感度为 88.8%、特异度为 96.4%。结论:脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成密切相关且可作为预测指标推广使用。

[关键词] 急性心肌梗死;冠脉侧支循环形成;脂蛋白 a;受试者工作特征曲线

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.12.009

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Analysis of the relationship between lipoprotein a and coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction

QI Huibin¹ YOU Xiangdong¹ ZHANG Hua¹ DONG Mingxiang¹

LIU Ye¹ WANG Tao² QI Na³

(¹Department of Cardiology, Baoding Fourth Central Hospital, Baoding, Hebei, 072350, China; ²Department of Catheterization, Baoding Fourth Central Hospital; ³Department of Emergency, Baoding Fourth Central Hospital)

Corresponding author: ZHANG Hua, E-mail: qinqinaa66@126.com

Abstract Objective: To analyze the relationship between lipoprotein a and coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction. **Methods:** A total of 400 patients with acute myocardial infarction who were admitted to Baoding Fourth Central Hospital from January 2020 to December 2020 were selected as the research objects. According to the Rentrop classification, they were divided into the poor coronary collateral circulation group (250 cases) and the good coronary collaterals circulation group (150 cases). The difference of serum lipoprotein a between the two groups was measured and compared. The spreaman correlation analysis method was used to test the correlation between lipoprotein a and the formation of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction, and the value of lipoprotein a in predicting the formation of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction was evaluated by drawing the receiver operating characteristic curve. **Results:** The levels of serum lipoprotein a, myocardial enzymes, troponin I, and brain natriuretic peptide in the poor coronary collateral circulation group were higher than those in the well-formed coronary collateral circulation group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Spreaman correlation analysis results indicated that lipoprotein a was negatively correlated with Rentrop grade in patients with acute myocardial infarction ($r = -0.52, P < 0.05$). There was no correlation between Rentrop grade and myocardial enzyme spectrum, troponin I and brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction ($P > 0.05$). The receiver operating characteristic curve suggested that the area under the curve for lipoprotein a to predict coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction was 0.910, the cut-off value was 170.50 mg/L, the sensitivity was 88.8%, and the specificity was 96.4%. **Conclusion:** Lipoprotein a is closely related to the formation of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial infarction and can be widely used as a predictive indicator.

*基金项目:保定市科技局课题(No:2041ZF036)

¹保定市第四中心医院心血管内科(河北保定,072350)

²保定市第四中心医院导管科

³保定市第四中心医院急诊科

通信作者:张华,E-mail:qinqinaa66@126.com

Key words acute myocardial infarction; coronary collateral circulation; lipoprotein a; receiver operating characteristic curve

介入治疗已经成为急性心肌梗死患者的常用治疗手段,但即便是接受及时的介入治疗,部分急性心肌梗死患者的预后依然不佳,原因则是与冠脉侧支循环形成有关^[1]。冠脉侧支循环形成包括固有侧支开放以及新生血管形成两种形式,为心肌缺血发生后冠脉压力加大、血管活性物质大量释放协同作用所致^[2]。实际工作中并非所有急性心肌梗死患者均能够顺利形成冠脉侧支循环,若冠脉侧支循环形成不良则会严重削弱患者预后,故准确预测急性心肌梗死患者是否建立良好的冠脉侧支循环成为研究领域的重要内容^[3]。脂蛋白 a 是一种由肝脏合成及释放的活性物质,全程参与了动脉粥样硬化进程之中,与心绞痛、脑溢血等疾病的发生亦密切相关,已经被医学界公认为脑卒中以及冠心病的独立危险因素之一^[4-5]。脂蛋白 a 是否与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成有关医学界尚未形成一致共识,故本研究对此展开分析,旨在为脂蛋白 a 的临床应用积累经验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取保定市第四中心医院 2020 年 1 月—2020 年 12 月期间收治的 400 例急性心肌梗死患者为研究对象,其中男 259 例,女 141 例;年龄 48~77 岁,平均(62.34±2.56)岁;起病至接受经皮冠状动脉介入治疗时间 12~50 min,平均(30.85±4.35)min;病变部位:左前降支 200 例,右冠状动脉 141 例,左回旋支 47 例,左主干 12 例;合并症:高血压 147 例,糖尿病 125 例;吸烟史:有吸烟史 342 例,无吸烟史 58 例;饮酒史:有饮酒史 259 例,无饮酒史 141 例。纳入标准:①符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[6] 诊断标准且均接受经皮冠状动脉介入治疗;②非陈旧性心肌梗死;③认知功能良好,能够配合此次研究;④如实知晓本研究内容并自愿参与。排除标准:①复治的急性心肌梗死患者;②入院前接受溶栓治疗者;③肝肾功能不全或者是衰竭;④合并终末期恶性肿瘤;⑤新型冠状病毒检测阳性;⑥长期服用类固醇类药物、免疫抑制剂者。本方案已经通过保定市第四中心医院医学伦理委员会审核。

1.2 方法

分组方法:所有接受经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者术后 7 d 内均接受冠状动脉造影,由两名不知情的心脏科医师对造影结果进行评估,依据 Rentrop 分级^[7] 对其进行分组,其中 0 级(无侧支循环形成)、1 级(心外膜段动脉侧支循环

充盈)设定为冠脉侧支循环形成不良组(250 例);2 级(心外膜动脉部分充盈)、3 级(心外膜动脉完全充盈)设定为冠脉侧支循环形成良好组(150 例)。

指标检测方法:急性心肌梗死患者行经皮冠状动脉介入治疗后 10~14 d 采集空腹静脉血 3 mL,置于 TD-5M-I 医用离心机以 3000 r/min 离心 10 min,收集血清后使用 BS-360E 全自动生化分析仪测定各观察指标数值。

1.3 观察指标

选取脂蛋白 a、心肌酶谱(谷草转氨酶、肌酸磷酸激酶、肌酸磷酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶)、肌钙蛋白 I、脑钠肽、受试者工作特征曲线的曲线下面积、敏感度、特异度为观察指标。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立 *t* 检验,计数资料采用率(%)表示,比较以 χ^2 检验,采用 Spreaman 相关性分析法检验脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的相关性,绘制受试者工作特征曲线评价脂蛋白 a 预测急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的价值,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者性别、年龄、起病至接受经皮冠状动脉介入治疗时间、病变部位、合并症、吸烟史、饮酒史相比,均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者的观察指标比较

冠脉侧支循环形成不良组血清脂蛋白 a、心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽高于冠脉侧支循环形成良好组,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 观察指标与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级的相关性

Spreaman 相关性分析结果提示:脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级呈负相关性($r = -0.52, P < 0.05$),心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级无相关性($P > 0.05$),见表 3。

2.4 脂蛋白 a 预测急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的价值

受试者工作特征曲线提示:脂蛋白 a 预测急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的曲线下面积为 0.910、截断值为 170.50 mg/L、敏感度为 88.8%、特异度为 96.4%,均处于最高水平,见表 4。

表 1 两组患者的一般资料比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

指标	冠脉侧支循环形成不良组($n=250$)	冠脉侧支循环形成良好组($n=150$)	χ^2/t	P
性别			0.017	0.898
男	162(64.80)	97(64.67)		
女	88(35.20)	53(35.33)		
年龄/岁	62.27 \pm 2.49	62.41 \pm 2.52	0.345	0.532
起病至接受经皮冠状动脉介入治疗时间/min	30.59 \pm 4.26	31.04 \pm 4.51	0.733	0.259
病变部位			0.023	0.880
左前降支	124(49.60)	76(50.67)		
右冠状动脉	88(35.20)	53(35.33)		
左回旋支	30(12.00)	17(11.33)		
左主干	8(3.20)	4(2.67)		
合并症				
高血压	92(26.80)	55(36.67)	2.248	0.134
糖尿病	78(31.20)	47(31.33)	0.018	0.894
吸烟史			0.003	0.957
有	214(85.60)	128(85.33)		
无	46(14.40)	12(14.67)		
饮酒史			0.017	0.898
有	162(64.80)	97(64.67)		
无	88(35.20)	53(35.33)		

表 2 两组患者的观察指标比较

$\bar{x} \pm s$

指标	冠脉侧支循环形成不良组($n=250$)	冠脉侧支循环形成良好组($n=150$)	χ^2/t	P
脂蛋白 a/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	188.24 \pm 25.26	150.47 \pm 24.33	42.598	<0.001
心肌酶谱				
谷草转氨酶/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	77.64 \pm 5.33	48.78 \pm 5.28	23.457	<0.001
肌酸磷酸激酶/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	233.77 \pm 12.34	202.58 \pm 13.20	42.589	<0.001
肌酸磷酸激酶同工酶/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	45.39 \pm 2.31	30.54 \pm 2.48	18.214	<0.001
乳酸脱氢酶/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	411.59 \pm 35.67	259.87 \pm 36.11	159.984	<0.001
肌钙蛋白 I/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	25.10 \pm 1.09	12.78 \pm 1.42	14.778	<0.001
脑钠肽/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	221.34 \pm 12.47	124.88 \pm 13.10	78.753	<0.001

表 3 观察指标与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级的相关性

指标	Rentrop 分级	
	r	P
脂蛋白 a	-0.52	0.007
心肌酶谱		
谷草转氨酶	0.33	0.101
肌酸磷酸激酶	0.29	0.111
肌酸磷酸激酶同工酶	0.30	0.107
乳酸脱氢酶	0.34	0.094
肌钙蛋白	0.27	0.149
脑钠肽	0.35	0.089

表 4 预测冠脉侧支循环形成的受试者工作特征曲线分析

指标	曲线下面积	截断值	敏感度	特异度
			/%	/%
谷草转氨酶	0.633	55.55 U/L	67.8	75.6
肌酸磷酸激酶	0.651	211.64 U/L	70.5	72.3
肌酸磷酸激酶同工酶	0.648	38.73 U/L	68.6	71.1
乳酸脱氢酶	0.654	333.25 U/L	70.5	74.3
肌钙蛋白	0.765	17.34 $\mu\text{g}/\text{L}$	72.9	79.7
脑钠肽	0.777	167.45 pg/mL	75.4	82.1
脂蛋白 a	0.910	170.50 mg/L	88.8	96.4

3 讨论

早期的、快速的、完全的开通梗死相关动脉以缩小梗死面积、保护心功能、防治并发症、降低病死率、改善预后为该病症的重要治疗原则^[8-10]。经皮冠状动脉介入治疗为当前临床治疗急性冠脉综合征最有效、最常用的手段之一,起病后 70 min 内接受治疗的患者病死率约为 1.2%,6 h 以内接受治疗的患者病死率为 6%,由此提示,越早实施经皮冠状动脉介入治疗越有助于降低急性心肌梗死所致的病死率^[11]。然而,随着临床资料的不断丰富,及早接受经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者中仍然有部分预后欠佳,而引发此种局面的原因与冠脉侧支循环形成息息相关^[12]。冠脉侧支循环形成又被医学界称之为内源性旁路系统,被认为是急性心肌梗死发生后心肌缺血的预适应反应,冠脉侧支循环形成后还可以发挥出促进梗死心肌组织愈合、抑制梗死后心肌组织重塑的作用,实现改善急性心肌梗死患者预后的目的^[13]。当前研究指出,急性心肌梗死发生后 2 h 左右超过 30% 的患者即可以形成冠脉侧支循环,16% 的患者冠脉侧支循环形成于起病后 6 h,60% 左右的患者则在起病后的 10~14 d 形成良好的冠脉侧支循环^[14]。国外研究指出,冠脉侧支循环形成良好的急性心肌梗死患者心肌细胞存活时间较冠脉侧支循环形成不良的患者更长,而病死率、并发症发生率则较后者更小^[15-16]。但是,时至今日尚无一种能够准确反映冠脉侧支循环形成状态并获得医学界一致认可的标志物,故对此展开深入分析具有重要意义。

近些年来脂蛋白 a 步入临床视野,党晶艺等^[17]、王莹等^[18]临床研究均证实该指标与急性心肌梗死或急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度有关,而徐小燕等^[19]则进一步指出,脂蛋白 a 与行急诊经皮冠状动脉介入治疗的急性心肌梗死患者预后密切相关。但是,脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成是否有关、能否作为后者的预测指标却缺乏足够的循证医学证据。

本研究发现,冠脉侧支循环形成不良组血清脂蛋白 a、心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽高于冠脉侧支循环形成良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明脂蛋白 a 水平高低对冠脉侧支循环形成、心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽均有影响关系。分析可能因为脂蛋白 a 是由载脂蛋白 a 与低密度脂蛋白胆固醇按照 1:1 通过共价键结合形成的脂蛋白分子,主要由肝脏合成以及释放,不受冠状动脉血供、心肌组织损伤的影响,并且在冠脉侧支循环形成中具有明显的“因果联系”,脂蛋白 a 为因,冠脉侧支循环形成为果,概因该脂蛋白分子能够激活转化因子,持续刺激血管平滑肌细胞而促使固有侧支开放、新生血管形成^[20]。

Spreaman 相关性分析结果提示:脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级呈负相关性($r = -0.52, P < 0.05$),心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽与急性心肌梗死患者 Rentrop 分级无相关性($P > 0.05$)。表明脂蛋白 a 对急性心肌梗死患者 Rentrop 分级具有直接影响关系。心肌酶谱、肌钙蛋白 I、脑钠肽数值变化尽管与冠脉侧支循环形成有关,但主要受到心肌组织损伤程度的影响,经皮冠状动脉介入治疗后虽然恢复了梗死腔域的心肌组织血供,却也会发生缺血-再灌注损伤,给心肌组织修复以及生理功能恢复带来一定阻碍,此点也是冠脉侧支循环形成不良组数值较冠脉侧支循环形成良好组高的原因。脂蛋白 a 本质上属于一种低密度脂蛋白,1 个大分子糖蛋白与 2 个载脂蛋白 A 通过二硫键与载脂蛋白 B 共价结合所形成,其结构域中包含的“kringle”与纤溶系统中纤维蛋白结合部位同源,由此使其激活后能够竞争性的结合分子与细胞,干扰纤溶酶原生物学功能,使得血液黏稠度增加,微血栓形成,而栓子的形成以及脱落又会加重心脏损伤,导致冠脉侧支循环形成不良^[21]。

受试者工作特征曲线提示:脂蛋白 a 预测急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成的曲线下面积为 0.910、截断值为 170.50 mg/L、敏感度 88.8%、特异度 96.4%。由此结果表明,脂蛋白 a 可以作为预测冠脉侧支循环形成状态的重要参照指标。在今后临床工作中具有广阔的推广使用前景。原因如下:脂蛋白 a 在急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成中发挥了重要的促进作用,当脂蛋白 a 数值升高时往往会对血管平滑肌细胞形成强烈刺激,DNA 合成效率提高、有丝分裂进程加快,使得侧支循环形成,正常生理状态下血管平滑肌细胞的 DNA 合成以及有丝分裂处于静止状态,而当病理状态时则会迅速激活,在 22 h 左右即可以完成一个增殖周期,吻合支管腔随之扩张^[22]。

综上所述,脂蛋白 a 与急性心肌梗死患者冠脉侧支循环形成密切相关且可作为预测指标推广使用。

参考文献

- [1] Nakamura A, Kanazawa M, Kagaya Y, et al. Plasma kinetics of mature PCSK9, furin-cleaved PCSK9, and Lp(a) with or without administration of PCSK9 inhibitors in acute myocardial infarction [J]. J Cardiol, 2020, 76(4):395-401.
- [2] 廖志雄,丁建平,屈昌平,等. 前壁 AMI 合并 CRBBB 的冠脉病变特点 [J]. 临床心电学杂志, 2020, 29(1): 10-12.
- [3] 李源繁,杨国杰,李栋博,等. 稳定性心绞痛患者血清 miR-144、Ang1/2 表达与冠状动脉侧支循环形成的相关性研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(5):600-603.

- [4] Mitsuda T, Uemura Y, Ishii H, et al. Prognostic impact of lipoprotein(a) levels during lipid management with statins after ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(8): 600-607.
- [5] Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ, et al. Effect of C-Reactive Protein on Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Risk in Optimally Treated Patients With High-Risk Vascular Disease: A Prespecified Secondary Analysis of the ACCELERATE Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(10): 1136-1143.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [7] 李末寒, 冯城婷, 吴云. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者短期不良预后列线图的构建[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(4): 256-260.
- [8] 张芹, 程毅松, 贾禹, 等. 中性粒细胞百分比与白蛋白比值对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值分析[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(5): 354-358.
- [9] 孙北辰, 葛正阳, 滕若凌, 等. 性别与脂蛋白(a)在首发急性心肌梗死中的交互作用[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(3): 242-246.
- [10] 董淑娟, 杨亚攀, 楚英杰, 等. 急性心肌梗死患者冠脉造影和血栓类型分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(10): 1337-1342.
- [11] Roth C, Krychtiuk KA, Gangl C, et al. Lipoprotein(a) plasma levels are not associated with survival after acute coronary syndromes: An observational cohort study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0227054.
- [12] Miñana G, Gil-Cayuela C, Bodi V, et al. Lipoprotein(a) and long-term recurrent infarction after an episode of ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(4): 378-384.
- [13] 王虹瓔, 赵红, 孙占京, 等. 脂蛋白 a 与急性心肌梗死相关性及其冠脉病变程度及范围的研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(1): 75-78.
- [14] 杜茂宗, 姚海木. 严重冠脉狭窄合并 2 型糖尿病患者侧支循环形成的影响因素[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(6): 984-987.
- [15] Shibui T, Tsuchiyama T, Masuda S, et al. Excimer laser coronary atherectomy prior to paclitaxel-coated balloon angioplasty for de novo coronary artery lesions[J]. *Lasers Med Sci*, 2021, 36(1): 111-117.
- [16] Willeit P, Yeang C, Moriarty PM, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Corrected for Lipoprotein(a) Cholesterol, Risk Thresholds, and Cardiovascular Events[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(23): e016318.
- [17] 党晶艺, 郝启萌, 蒋娜, 等. 血清脂蛋白(a)、 β_2 微球蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 702-706.
- [18] 王莹, 刘臣, 周鹏, 等. 血浆脂蛋白(a)与 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉病变严重程度关系的研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(12): 675-679.
- [19] 徐小燕, 宋子凯, 张洋, 等. 急性心肌梗死急诊行 PCI 术后患者血清氨基末端脑钠肽前体和脂蛋白 a 水平变化及其临床意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(1): 132-137.
- [20] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2): 133-144.
- [21] 于子翔, 董佳佳, 赵龙, 等. 冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支循环的预测因素和预后意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(8): 705-709.
- [22] Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): An independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2019, 71(2): 99-112.

(收稿日期: 2021-07-28)