

HDL-C 水平与冠脉病变严重程度的关系及对介入预后的影响*

于费¹ 马勇翔¹ 黄文军¹ 沈静¹

[摘要] 目的:探讨 HDL-C 水平与冠脉病变严重程度的关系及对介入预后的影响。方法:选择 2019 年 1 月—2019 年 12 月期间在我院行介入治疗的 96 例急性冠脉综合征患者进行回顾性分析,收集患者一般资料、实验室检查结果及 Gensini 评分。根据介入治疗有无 MACE 将患者分为两组,比较两组患者上述各指标,并采用多因素 logistic 回归分析判断各因素的综合作用。相关性分析采用 Pearson 相关系数法,并以 ROC 分析评估载脂蛋白 E 的 HDL-C(APOE-HDL-C)及 Gensini 评分对介入治疗预后的预测价值。结果:单因素分析基础上多因素 logistic 回归分析结果显示:有吸烟史、糖尿病、Gensini 评分升高为介入治疗后 MACE 发生的危险因素,APOE-HDL-C 升高为保护性因素($P < 0.05$)。APOE-HDL-C 与 Gensini 评分呈负相关($r = -0.693, P < 0.05$)。ROC 分析结果显示 Gensini 评分、APOE-HDL-C 对介入治疗后发生 MACE 的预测截断值分别为 42 分,4.96 mg/dL;曲线下面积(AUC)分别为 0.803(95%CI 0.726~0.880)、0.879(95%CI 0.814~0.943),当 APOE-HDL-C 为 4.96 mg/dL 时敏感度为 79.17%,特异度为 84.19%($P < 0.05$)。结论:急性冠脉综合征患者介入治疗后 MACE 的发生主要受吸烟史、糖尿病、APOE-HDL-C 水平与 Gensini 评分的影响,APOE-HDL-C 水平与 Gensini 评分呈负相关关系,两者均可作为介入治疗后发生 MACE 的预测指标。

[关键词] 载脂蛋白 E;高密度脂蛋白胆固醇;Gensini 评分;介入治疗;预后预测

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.04.010

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

The relationship between the level of HDL-C and the severity of coronary artery disease and its influence on the prognosis of interventional procedures

YU Fei MA Yongxiang HUANG Wenjun SHEN Jing

(Department of Cardiology, Jiangsu Shengze Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215228, China)

Corresponding author: MA Yongxiang, E-mail: doctorma1983@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between the level of HDL-C and the severity of coronary artery disease and its influence on the prognosis of interventional procedures. **Methods:** Ninety-six patients with acute coronary syndrome who received interventional therapy in our hospital from January 2019 to December 2019 were selected for retrospective analysis, and general data, laboratory test results and Gensini score of the patients

*基金项目:苏州市“科教兴卫”青年科技项目(No:KJXW2020076);吴江区临床医学专家团队引进项目(No:WJYJTD201704)

¹江苏盛泽医院心血管内科(江苏苏州,215228)

通信作者:马勇翔,E-mail:doctorma1983@163.com

- [12] 黄静敏,柯碧霞,何冬梅,等. 广东地区类鼻疽伯克霍尔德菌耐药特征及分子流行病学分析[J]. 中国公共卫生,2021,37(11):1641-1646.
- [13] Huang WY, Wu G, Chen F, et al. Multi-systemic melioidosis: a clinical, neurological, and radiological case study from Hainan Province, China[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 649.
- [14] Chaichana P, Jenjaroen K, Chumseng S, et al. Role of Burkholderia pseudomallei-Specific IgG2 in Adults with Acute Melioidosis, Thailand [J]. Emerg Infect Dis, 2021, 27(2): 463-470.
- [15] 丁汝梅,赵国强,胥丰,等. 老年创伤患者凝血酶激活纤溶抑制物水平与脓毒症风险的相关性分析[J]. 临床急诊杂志,2021,22(5):329-334.
- [16] Rachlin A, Shilton C, Webb J R, et al. Melioidosis fatalities in captive slender-tailed meerkats (Suricata suricatta): combining epidemiology, pathology and whole-genome sequencing supports variable mechanisms of transmission with one health implications [J]. BMC Vet Res, 2019, 15(1): 458.
- [17] 吴华,黄东良. 类鼻疽的临床和实验室研究进展[J]. 中华医学杂志,2018,98(42):3462-3464.
- [18] 薛辉,闫晓辉,梁磊,等. 脓毒症患者继发多器官功能障碍综合征的危险因素 logistic 回归分析[J]. 临床急诊杂志,2020,21(1):43-47.
- [19] Zueter AM, Abumarzouq M, Yusof MI, et al. Osteoarticular and soft-tissue melioidosis in Malaysia: clinical characteristics and molecular typing of the causative agent[J]. J Infect Dev Ctries, 2017, 11(1): 28-33.
- [20] Wongwandee M, Linasmita P. Central nervous system melioidosis: A systematic review of individual participant data of case reports and case series [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2019, 13(4): e0007320.

(收稿日期:2022-01-17)

were collected. The patients were divided into 2 groups according to the presence or absence of MACE after interventional treatment. The above indicators of the 2 groups were compared, and multivariate logistic regression analysis was used to judge the comprehensive effect of each factor. Correlation analysis adopts Pearson correlation coefficient method, and ROC analysis is used to evaluate the predictive value of APOE-HDL-C and Gensini score for the prognosis of interventional therapy. **Results:** Multivariate logistic regression analysis based on univariate analysis showed that smoking history, diabetes, and elevated Gensini score were risk factors for MACE after interventional therapy, and elevated APOE-HDL-C were protective factors ($P < 0.05$). There was a negative correlation between APOE-HDL-C and Gensini score ($r = -0.693$, $P < 0.05$). ROC analysis results showed that the cut-off values of Gensini score and APOE-HDL-C for MACE after interventional therapy were 42 points, 4.96 mg/dL; Area under the curve (AUC) were 0.803 (95% CI 0.726–0.880), 0.879 (95% CI 0.814–0.943). When APOE-HDL-C is 4.96 mg/dL, the sensitivity is 79.17% and the specificity is 84.19% ($P < 0.05$). **Conclusion:** The incidence of MACE in patients with ACS after PCI is mainly affected by smoking history, diabetes, APOE-HDL-C level and Gensini score. There is a negative correlation between APOE-HDL-C level and Gensini score, both of which can be used as predictors of MACE after PCI.

Key words apolipoprotein E; high density lipoprotein cholesterol; Gensini score; interventional therapy; prognosis prediction

急性冠脉综合征是全球范围内人类死亡的主要病因, 研究显示胆固醇与该病的发生有着密切的关系, 总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 升高为动脉粥样硬化及冠心病的危险因素, 而高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 则为保护性因素^[1-2]。但对于通过升高 HDL-C 水平以降低动脉粥样硬化性心血管疾病的研究却显示未能获得满意的结果, 事实上 HDL-C 为血液中组成最复杂的脂蛋白之一, 载脂蛋白在 HDL-C 的代谢及抗动脉粥样硬化方面均具有重要的作用^[3-4]。载脂蛋白 A1 为 HDL 的结构蛋白, 其与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) 共同参与 HDL 的合成, 研究显示 APOE-HDL-C 与冠心病及脑卒中的发病均有关^[5]。但关于 APOE-HDL-C 与冠状动脉病变严重程度及介入预后方面的研究较少, 本研究旨在通过分析 HDL-C 水平与冠脉病变严重程度的关系及对介入预后的影响。以期对冠脉病变的临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月—2019 年 12 月期间在我院行介入治疗的 96 例急性冠脉综合征患者进行回顾性分析, 根据介入治疗后有无 MACE 将患者分为两组。

纳入标准: ①在我院行经皮冠状动脉介入治疗; ②患者神志清醒, 智力正常, 可配合进行相关检查; ③拟分析的相关资料完整。排除标准: ①入院前 1 个月内接受降脂治疗者; ②肝肾功能不全者; ③脑卒中患者; ④严重创伤或恶性肿瘤的患者; ⑤对造影剂过敏的患者。本研究已获我院伦理委员会审核通过 (No.: JSSZY-LLSC-202105)。

1.2 方法

记录患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病、

高血压、BMI 等一般资料。实验室检查: 收集患者总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、HDL-C 及 APOE-HDL-C、尿酸、肌酐、谷丙转氨酶等检测结果。

Gensini 评分标准: 患者均行冠状动脉造影检查, 根据冠脉狭窄程度 0~25% 者计 1 分, 26%~50% 者计 2 分, 51%~75% 者计 4 分, 76%~90% 者计 8 分, 91%~99% 者计 16 分, 100% 者计 32 分, 若出现单支血管多处狭窄则以最窄处计分, 不同冠脉应乘以相应的系数, 具体参照 Gensini 评分标准执行。患者均参照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 (2016)》^[6] 对于进行介入治疗, 术后通过门诊、电话及再次入院等方式进行随访, 记录随访期间再发心绞痛、非致死性心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭、脑卒中及死亡等主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生情况。根据介入治疗后有无 MACE 将患者分为 2 组, 比较 2 组患者上述各指标, 并采用多因素 logistic 回归分析判断各因素的综合作用。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析, 单因素分析中计数资料行 χ^2 检验, 计量资料符合正态分布者以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 行 t 检验, 不符合正态分布者以中位数及四分位数表示, 行秩和检验, 多因素分析采用二元 logistic 回归分析, 相关性分析采用 Pearson 相关系数法, 并以 ROC 分析评估 APOE-HDL-C 及 Gensini 评分对介入治疗预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 MACE 发生情况一般资料及实验室指标比较

两组患者性别、年龄、吸烟史、糖尿病、LDL-C、HDL-C、APOE-HDL-C 及 Gensini 评分差异比较, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表1 两组一般资料及实验室指标比较

因素	例, $\bar{X} \pm S$		χ^2/t	P
	MACE组(26例)	无MACE组(70例)		
性别				
男	18	33	4.190	0.041
女	8	37		
年龄/岁	67.08±14.11	60.16±13.97	2.151	0.034
吸烟史				
有	19	30	6.928	0.008
无	7	40		
饮酒史				
有	9	29	0.368	0.544
无	17	41		
糖尿病				
有	11	15	4.185	0.041
无	15	55		
高血压				
有	16	39	0.263	0.608
无	10	31		
BMI	23.56±4.11	23.49±3.92	0.077	0.939
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.21±1.03	4.27±1.08	-0.245	0.807
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	1.83±0.52	1.71±0.55	0.964	0.338
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.57±0.73	2.19±0.64	2.488	0.015
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.04±0.27	1.19±0.25	-2.557	0.012
APOE-HDL-C/(mg·dL ⁻¹)	5.42±1.63	4.68±1.57	2.031	0.045
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	342.17±96.02	329.83±102.77	1.020	0.309
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	72.49±18.53	73.92±21.03	-0.585	0.559
谷丙转氨酶/(U·L ⁻¹)	31.68±9.33	32.04±9.75	-0.312	0.756
Gensini评分/分	61.27±14.82	38.93±7.85	18.198	<0.001

2.2 介入治疗后 MACE 发生情况的多因素分析

将表1中差异有统计学意义的因素按表2进行赋值后以似然比法筛选变量,行多因素 logistic 回归分析结果显示:有吸烟史、糖尿病、Gensini 评分升高为介入治疗后 MACE 发生的危险因素, APOE-HDL-C 升高为保护性因素($P < 0.05$), 结果见表3。

表2 各因素赋值情况

因素	赋值
性别	男=0,女=1
年龄	原值代入
吸烟史	无=0,有=1
糖尿病	无=0,有=1
LDL-C	原值代入
HDL-C	原值代入
APOE-HDL-C	原值代入
Gensini评分	原值代入

2.3 APOE-HDL-C 与 Gensini 评分的相关性分析

APOE-HDL-C 与 Gensini 评分呈负相关关系($r = -0.693, P = 0.007$)。

2.4 ROC 分析

ROC 分析结果显示 Gensini 评分、APOE-HDL-C 对介入治疗后发生 MACE 的预测截断值分别为 42 分, 4.96 mg/dL; 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.803 (95% CI 0.726 ~ 0.880)、0.879 (95% CI 0.814 ~ 0.943), 当 APOE-HDL-C 为 4.96 mg/dL 时敏感度为 79.17%, 特异度为 84.19% ($P < 0.05$), 见图1。

3 讨论

心血管疾病已成为全球范围内老年人非传染性疾病死亡的最常见病因之一, 对人类的生命健康造成严重的威胁^[7]。急性冠脉综合征为临床常见的严重心血管疾病, 介入治疗因具有创伤小、疗效确切、安全性高等优势而成为急性冠脉综合征的主要治疗方法^[8-9]。介入治疗可通过机械扩张的方式迅速解决血管腔狭窄的问题, 使心肌的血液供应迅速恢复, 但其对于冠状动脉粥样硬化的病理过程并无明显的影响, MACE 的危险因素尚未得到根除, 患者的介入治疗后仍面临着冠状动脉粥样硬化进程而有再次发病的风险。因此有必要通过早期识别急性冠脉综合征患者介入治疗后发生 MACE 风险, 以指导疾病的治疗减少 MACE 的发生^[10-11]。

表 3 介入治疗后 MACE 发生情况的多因素分析

变量	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
女性	-0.302	0.156	3.748	0.053	0.739	0.545	1.004
年龄增加	0.211	0.154	1.877	0.171	1.235	0.913	1.670
有吸烟史	0.378	0.192	3.876	0.049	1.459	1.002	2.126
糖尿病	0.395	0.171	5.336	0.021	1.484	1.027	2.146
LDL-C 升高	0.257	0.173	2.207	0.137	1.293	0.921	1.815
HDL-C 升高	-0.311	0.185	2.826	0.093	0.733	0.510	1.053
APOE-HDL-C 升高	-0.372	0.176	4.467	0.035	0.689	0.488	0.973
Gensini 评分升高	0.355	0.169	4.412	0.036	1.426	1.024	1.986

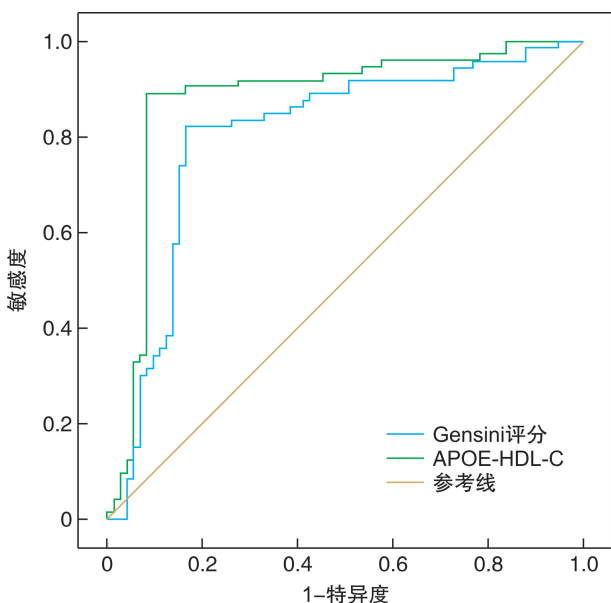


图 1 Gensini 评分和 APOE-HDL-C 的 ROC 曲线分析

本研究在单因素分析基础上行多因素 logistic 回归分析结果显示：有吸烟史、糖尿病、Gensini 评分升高为介入治疗后 MACE 发生的危险因素，APOE-HDL-C 升高为保护性因素 ($P < 0.05$)，具体分析如下：①吸烟对于介入治疗后 MACE 的影响已被多项研究所证实，但对于其作用机制目前尚未完全明确，过去的研究显示吸烟可使患者血液黏度升高，引起血管痉挛并导致血流切应力上升，加上长期吸烟患者摄入大量的尼古丁等有害物质可对内皮细胞造成损害并引起血管舒张因子减少，缩血管物质增多而引起动脉粥样硬化、缺血及血栓的形成，介入治疗后患者若未戒烟，上述因素将长期存在而增加 MACE 的发生风险^[12]。另外，吸烟还可引起血浆及动脉粥样硬化斑块处的组织因子表达水平上升而增加缺血事件的发生率^[13]。②糖尿病也是介入治疗后 MACE 发生的危险性因素，可能与糖尿病患者长期血糖水平过高，导致体内一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的合成减少；且高血糖状态下体内超氧化物生成增加与 NO 反应，使其灭活而

抑制其血管内皮细胞功能调节作用^[14]。同时糖尿病患者还可通过抑制血管内皮素-1 活性而抑制血管内皮细胞功能，引起血管内皮细胞损伤，增加 MACE 的发生风险^[15]。③Gensini 评分是在冠状动脉造影检查的基础上根据冠脉病变的部位、数量及严重程度进行综合评分，可较全面地评估冠脉病变严重程度。Gensini 评分的得分越高，提示患者冠脉病变越严重。虽然介入治疗可暂时解决病变冠脉的疏通，但病因仍未得到彻底解决，Gensini 评分较高者更容易出现冠状动脉狭窄而引起 MACE 的发生^[16]。

过去认为 LDL-C 及 HDL-C 为动脉粥样硬化的主要危险因素，通过降低 LDL-C 或升高 HDL-C 水平可有效降低 MACE 的发生，但临床实践中却发现即使通过药物治疗合理控制 LDL-C 及 HDL-C 水平，仍有 2/3 以上的患者可出现 MACE，因此 LDL-C 及 HDL-C 对于介入治疗后 MACE 的预测价值不大^[17]。目前对 HDL-C 作用的认识表明，其抗动脉粥样硬化作用主要与其作用的有效性有关，而不是与 HDL-C 本身的浓度有关^[18]。HDL-C 在结构、脂质和蛋白质组成、代谢途径等方面具有高度的异质性，不同的 HDL-C 亚群在其生物活性和抗动脉粥样硬化作用的有效性上存在差异。载脂蛋白在 HDL 代谢中起着关键作用，因此载脂蛋白的存在是 HDL 分类的主要标准之一^[19]。虽然 APOE-HDL-C 的抗动脉粥样硬化作用已在许多报道中得到证实，但对其形成机制、转化机制及 APOE-HDL-C 作用的认识仍是目前研究的热点。本研究结果显示：APOE-HDL-C 升高为介入治疗后 MACE 发生的保护性因素且 APOE-HDL-C 与 Gensini 评分呈负相关关系，ROC 分析显示 APOE-HDL-C 对于介入治疗后 MACE 的发生具有较高的预测价值。虽然本研究显示 APOE-HDL-C 与介入治疗后 MACE 的发生具有较高的相关性，但 MACE 的发生只是动脉粥样硬化过程的临床终末期表现，在临床事件发生前血管壁的动脉粥样硬化早已存在。目前关于 APOE-HDL-C

抗动脉粥样硬化的作用机制尚未完全明确,近期有研究者在人 THP1 细胞中观察发现 APOE-HDL-C 可促进其他体外脂质累积 THP1 巨噬细胞的胆固醇外流能力,可能是其抗动脉粥样硬化的机制之一^[20]。

综上所述,急性冠脉综合征患者介入治疗后 MACE 的发生主要受吸烟史、糖尿病、APOE-HDL-C 水平与 Gensini 评分的影响,APOE-HDL-C 水平与 Gensini 评分呈负相关关系,两者均可作为介入治疗后发生 MACE 的预测指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 杨利娇,王虹,韩婷婷,等. 急性冠状动脉综合征患者的临床特征及预后因素分析[J]. 重庆医学,2018,47(10):67-72.
- [2] Nicholls SJ, Puri R, Ballantyne CM, et al. Effect of infusion of high-density lipoprotein mimetic containing recombinant apolipoprotein AI Milano on coronary disease in patients with an acute coronary syndrome in the MILANO-PILOT trial: a randomized clinical trial [J]. JAMA Cardio, 2018, 3(9):806-814.
- [3] 齐玥,刘静,王森,等. 携带载脂蛋白 E 的 HDL-C 与冠心病发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志,2021,42(2):297-302.
- [4] 苏广胜,付茜,庞文跃. 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值与青年冠心病患者冠状动脉病变严重程度的研究[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(7):663-667.
- [5] Qi Y, Liu J, Wang W, et al. Apolipoprotein E-containing high-density lipoprotein(HDL) modifies the impact of cholesterol-overloaded HDL on incident coronary heart disease risk: A community-based cohort study[J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(1):89-98.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- [7] Valanti E K, Dalakoura-Karagkouni K, Sanoudou D. Current and emerging reconstituted HDL-apoA-I and HDL-apoE approaches to treat atherosclerosis[J]. J Pers Med, 2018, 8(4):34-37.
- [8] 郭宏毅,李志勇,闫杰松. 高龄急性冠状动脉综合征患者临床特征及介入治疗预后分析[J]. 解放军医药杂志,2017,29(3):53-56.
- [9] 郝岩,潘洋,高洪瑞,等. 术前血清脂蛋白 a 和低密度脂蛋白胆固醇预测急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后短期不良预后价值的比较[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(12):1115-1119.
- [10] Tan Y, Ou H, Zhang M, et al. Tanshinone IIA promotes macrophage cholesterol efflux and attenuates atherosclerosis of apoE^{-/-} mice by omentin-1/ABCA1 pathway[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2019, 20(5):422-432.
- [11] Yu DR, Wang T, Huang J, et al. MicroRNA-9 overexpression suppresses vulnerable atherosclerotic plaque and enhances vascular remodeling through negative regulation of the p38MAPK pathway via OLR1 in acute coronary syndrome[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(1):49-62.
- [12] Song QQ, NIN JP, Zhang SY, et al. Effects of simulated heat wave and ozone on high fat diet ApoE deficient mice[J]. Biomed Environ Sci, 2018, 31(10):757-768.
- [13] Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evace-trapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(20):1933-1942.
- [14] Nicholls SJ, Schwartz GG, Buhr KA, et al. Apabeta-1one and hospitalization for heart failure in patients following an acute coronary syndrome: a prespecified analysis of the BET on MACE study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1):1-9.
- [15] Li L, Shi M, Salerno S, et al. Microbial and metabolomic remodeling by a formula of Sichuan dark tea improves hyperlipidemia in apoE-deficient mice[J]. Plos one, 2019, 14(7):219010-219014.
- [16] Garcia C, Montee N, Faccini J, et al. Acute coronary syndrome remodels the antiplatelet aggregation properties of HDL particle subclasses[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(5):933-945.
- [17] Low-Kam C, Rhoads D, Lo K S, et al. Variants at the APOE/C1/C2/C4 locus modulate cholesterol efflux capacity independently of high-density lipoprotein cholesterol[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(16):9545-9549.
- [18] Moriarty PM, Varvel SA, Gordts PLSM, et al. Lipoprotein(a) mass levels increase significantly according to APOE genotype: an analysis of 431 239 patients [J]. Arterioscl Thromb Vas, 2017, 37(3):580-588.
- [19] Zhu P, Li L, Gao B, et al. Impact of chronic methamphetamine treatment on the atherosclerosis formation in ApoE^{-/-} mice fed a high cholesterol diet [J]. Oncotarget, 2017, 8(33):55064-55069.
- [20] Horiuchi Y, Ohkawa R, Lai SJ, et al. Characterization of the cholesterol efflux of apolipoprotein E-containing highdensity lipoprotein in thp-1 cells [J]. Biol Chem, 2019, 400(2):209-218.

(收稿日期:2022-01-16)