

# 基线低密度脂蛋白胆固醇和脂蛋白(a)浓度升高预示冠状动脉支架术后高风险<sup>△</sup>

张莹, 周颖玲, 蔡安平, 李志根, 莫与京, 孙 硕

[广东省心血管病研究所心内科 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510080]

**摘要:**目的 观察冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者基线脂蛋白(a)浓度升高是否可预测冠状动脉支架植入术后高风险。方法 本研究入选 832 例行冠状动脉支架植入术的患者,于冠状动脉支架植入术前收集患者的基线临床资料,依据基线脂蛋白(a)浓度分为脂蛋白(a)浓度较高组( $\geq 300$  mg/L)和脂蛋白(a)浓度较低组( $< 300$  mg/L)。另外,依据基线的低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度,将两组患者分别分为 LDL-C  $< 1.8$  mmol/L 和 LDL-C  $\geq 1.8$  mmol/L 两个亚组。对所有入选患者,于出院后进行电话随访,比较各组的临床终点(主要心血管事件),包括心血管死亡,非致死性心肌梗死,缺血性脑卒中和冠状动脉血运重建。结果 高脂蛋白(a)组急性冠状动脉综合征和 3 支血管病变患者比例显著高于低脂蛋白(a)组,差异有统计学意义(67% vs. 78%,  $P=0.001$ ; 35.5% vs. 48.2%,  $P=0.001$ )。另外,在 LDL-C  $< 1.8$  mmol/L 亚组,脂蛋白(a)高和低浓度组之间临床预后比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而在 LDL-C  $\geq 1.8$  mmol/L 亚组,脂蛋白(a)高浓度组的主要心血管事件和冠状动脉重建的发生率显著高于脂蛋白(a)低浓度组,差异有统计学意义(26.1% vs. 16.6%,  $P=0.018$ ; 15.4% vs. 7.5%,  $P=0.006$ ),且冠状动脉重建的危险比为 2.05。结论 基线 LDL-C 和脂蛋白(a)浓度较高的冠心病患者冠状动脉支架植入术后冠状动脉重建术的发生率显著增加。

**关键词:**冠状动脉疾病; 支架植入; 脂蛋白(a); 低密度脂蛋白胆固醇; 冠状动脉血运重建

中图分类号: R541.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2014)04-0405-04

## Concentration elevation of baseline LDL-C and Lp (a) elevations portend a high risk of coronary revascularization in patients after stent placement

ZHANG Ying, ZHOU Ying-ling, CAI An-ping, LI Zhi-gen, MO Yu-jing, SUN Shuo

(Department of Cardiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080)

**Abstract: Objectives** To investigate whether baseline lipoprotein (a) [Lp (a)] concentration elevation was potential for predicting worse outcome after stent placement. **Methods** Totally 832 participants who received stent placement were enrolled and followed up for monitoring clinical end points via outpatient visits or/and telephone call. Baseline characteristics were collected before stent placement. According to the baseline concentration of Lp(a), participants were divided into low Lp(a) group [Lp(a)  $< 300$  mg/L] and high Lp(a) group [Lp(a)  $\geq 300$  mg/L]. Based on baseline concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), each group were further divided into LDL-C  $< 1.8$  mmol/L and  $\geq 1.8$  mmol/L subgroups. Clinical end points in terms of major adverse cardiovascular events (MACE), including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, ischemic stroke and coronary revascularization (CR) were compared. **Results** Percentage of patients in high Lp(a) group more frequently presented with acute coronary syndrome and three-vessel disease than patients in low Lp(a) group (67% vs. 78%,  $P=0.001$ ; 35.5% vs. 48.2%,  $P=0.001$ ). In LDL-C  $< 1.8$  mmol/L subgroup, no significant differences of cardiovascular outcomes were found between low and high Lp(a) groups ( $P>0.05$ ). While in LDL-C  $\geq 1.8$  mmol/L subgroup, incidences of MACE and CR were significantly higher in high Lp(a) group than those in low Lp(a) group (26.1% vs. 16.6%,  $P=0.018$ ; 15.4% vs. 7.5%,  $P=0.006$ ), and the odds ratio for CR was 2.05. **Conclusions** In patients with elevated baseline concentration of LDL-C and Lp(a), incidence of CR significantly increases after stent placement.

**Key words:** coronary artery disease; stent placement; lipoprotein (a); low-density lipoprotein cholesterol; coronary revascularization

<sup>△</sup>基金项目: 广东省自然科学基金项目 S2012010009532, S2013010016575; 广东省科技攻关项目 2011B061300034。

作者简介: 张莹(1982-), 女, 主治医师, 研究方向为冠心病。

通信作者: 周颖玲, E-mail: zylgdH@163.com

低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的独立危险因素已经得到公认<sup>[1]</sup>。脂蛋白 (a) [lipoprotein(a), Lp(a)] 是一种与 LDL-C 结构相近的人体血清中的蛋白, 不少文献指出 Lp(a) 浓度增高是冠心病的独立危险因素, 但也有人提出血清高 Lp(a) 浓度只有在血清高低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL) 浓度时才有危险的观点<sup>[2]</sup>。本文通过对行冠状动脉支架植入术后的患者进行随访, 探讨 LDL-C 和 Lp(a) 浓度对患者冠状动脉支架术后风险的预测价值及两者的相关性。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

本研究从 2009 年 1 月至 2012 年 12 月按顺序入选广东省人民医院心内科行冠状动脉造影证实冠心病、且行冠状动脉支架植入术的患者共 832 例, 年龄 45~70 岁。排除标准: (1) 严重的肝、肾功能不全; (2) 对抗血小板药物和他汀类药物过敏和不耐受; (3) 无法控制的心力衰竭及原发性高血压 (高血压)。所有入选患者依据基线 Lp(a) 浓度以 300 mg/L 为切点, 分为 Lp(a) 高浓度组和 Lp(a) 低浓度组; 并且以 LDL-C 1.8 mmol/L 作为切点, 分为 2 个亚组分析。

### 1.2 一般临床资料收集

检测前记录所有患者的临床基线资料, 包括性别、年龄、是否高血压、糖尿病、吸烟等情况。

### 1.3 冠状动脉造影方法

冠状动脉造影采用荷兰飞利浦 H5000 血管造影机, 由两名心脏内科医生完成, 诊断标准采用直径法, 狭窄程度大于 50% 为阳性, 无狭窄或有狭窄但未达到上述标准为阴性。根据冠状动脉阻塞的支数分为 1 支血管病变、2 支血管病变和 3 支血管病变。

### 1.4 生化指标检测方法

所有患者空腹 8 h 以上, 清晨肘静脉抽取静脉血 4 mL, 2 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血浆 Lp(a) 浓度 (ELISA kit, Yaji Biosystems), 操作依照试剂盒说明书进行。血浆 Lp(a) 浓度 < 300 mg/L 被认为是正常范围。血糖、血脂和肝、肾功能等生化指标送本院检验科检测。

### 1.5 随访及临床终点判定

所有患者均于出院 1 年后进行电话随访。临

床终点定义为心血管死亡, 非致死性心肌梗死, 缺血性脑卒中和冠状动脉血运重建。所有入选的患者在随访期间均严格给予指南推荐的治疗, 如双联抗血小板治疗和他汀类药物药物治疗。

## 1.6 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 正态分布的计量资料的两组间比较采用独立样本的 *t* 检验; 非正态分布的资料采用秩和检验。计数资料以率 (百分数) 表示, 率的比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

Lp(a) 高浓度组急性冠状动脉综合征和 3 支血管病变患者比例显著高于 Lp(a) 低浓度组, 差异有统计学意义 (67% vs. 78%,  $P=0.001$ ; 35.5% vs. 48.2%,  $P=0.001$ )。Lp(a) 高浓度组左主干病变患者的比例也高于 Lp(a) 低浓度组 (14.3% vs. 11.8%,  $P=0.321$ ), 但差异无统计学意义。两组基线资料比较, 详见表 1 和表 2。

表 1 两组计量基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ ]

项 目	Lp(a) 低浓度组	Lp(a) 高浓度组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	552	280	
年龄/岁	62.2±10.3	62.3±11.1	0.107
收缩压/mm Hg	130.4±20.5	126.3±17.8	0.089
舒张压/mm Hg	75.8±11.3	74.5±10.0	0.192
空腹血糖/mmol·L <sup>-1</sup>	5.84±1.67	5.80±1.82	0.920
糖化血红蛋白/%	6.31±1.02	6.31±1.17	0.968
总胆固醇/mmol·L <sup>-1</sup>	4.05±1.13	4.31±1.19	0.406
LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	2.33±0.88	2.64±0.89	0.184
高密度脂蛋白胆固醇/mmol·L <sup>-1</sup>	1.04±0.31	1.04±0.30	0.500
Log TG/mmol·L <sup>-1</sup>	0.16±0.25	0.11±0.20	0.001
载脂蛋白 A/mmol·L <sup>-1</sup>	1.01±0.23	0.97±0.24	0.465
载脂蛋白 B/mmol·L <sup>-1</sup>	0.67±0.17	0.75±0.18	0.364
肌酐/μmol·L <sup>-1</sup>	97.3±31.9	96.2±34.4	0.984
尿酸/μmol·L <sup>-1</sup>	366.1±154.8	380.0±101.6	0.893
射血分数/%	60.65±10.45	59.58±10.77	0.534

注: 1 mm Hg=0.133 kPa; logTG 为三酰甘油以 10 为底的对数转换值

### 2.2 两亚组中不同脂蛋白(a)浓度患者支架植入术后临床预后比较

832 例入选患者以血清 LDL-C 浓度 1.8 mmol/L 作为切点, 分为 2 个亚组进行亚组分析。血清 LDL-C 浓度 < 1.8 mmol/L 亚组 379 例, 其中 287 例

表 2 两组计数基线资料比较 [n(%)]

项 目	Lp(a)低浓度组	Lp(a)高浓度组	P 值
n	552	280	
男性	463(83.9)	245(87.5)	0.181
吸烟	268(48.6)	121(43.2)	0.162
高血压	314(56.9)	143(51.1)	0.122
糖尿病	136(24.6)	56(20.0)	0.140
急性冠脉综合征	370(67.0)	219(78.2)	0.001
左主干病变	65(11.8)	40(14.3)	0.321
3支病变	196(35.5)	135(48.2)	0.001
既往经皮冠状动脉介入治疗	14(2.5)	12(4.3)	0.205
既往冠状动脉旁路移植术	8(1.4)	3(1.1)	0.759
用药情况			
阿司匹林	552(100)	280(100)	>0.05
氯吡格雷	552(100)	280(100)	>0.05
他汀类药物	552(100)	280(100)	>0.05

血浆 Lp(a) 浓度 <300 mg/L, 92 例血浆 Lp(a) 浓度 ≥ 300 mg/L。血清 LDL-C 浓度 ≥ 1.8 mmol/L 亚组 453 例, 其中 265 例血浆 Lp(a) 浓度 <300 mg/L, 118 例血浆 Lp(a) 浓度 ≥ 300 mg/L。两亚组中不同血浆 Lp(a) 浓度患者支架植入术后临床预后比较, 详见表 3。其中, 在血清 LDL-C 浓度 ≥ 1.8 mmol/L 亚组, Lp(a) 高、低浓度组再次血运重建的危险比为 2.05。

### 3 讨 论

本研究入选了 832 例诊断为冠心病且行冠状动脉支架术的患者, 结果: (1) 冠状动脉支架植入术后, Lp(a) 对主要心血管事件尤其是再次血运重建的预测价值, 和 LDL-C 浓度密切相关。(2) 在基线血清 LDL-C 浓度 ≥ 1.8 mmol/L 亚组, Lp(a) 高浓度组主要事件发生率比 Lp(a) 低浓度组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而在血清 LDL-C 浓度 < 1.8 mmol/L 组, Lp(a) 高浓度组和 Lp(a) 低浓度组主要事件发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 (3) Lp(a) 高浓度组急性冠状动脉综合征

和 3 支血管病变患者比例比 Lp(a) 低浓度组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

冠状动脉介入治疗是目前治疗冠心病的主要手段之一。越来越多的证据表明, 即使严格依照现行的冠心病预防指南给予治疗, 仍有部分患者在冠状动脉支架植入术后出现再狭窄、需要再次血运重建治疗。临床试验的结果同样显示, 在使用他汀类药物的患者中, 即使血清 LDL-C 浓度达标, 心血管剩余风险仍然较高。如胆固醇治疗试验 (cholesterol treatment trial, CTT) 荟萃分析显示 (包括 25 个他汀类药物研究, 155 613 例患者, 其中既有安慰剂对照研究, 又有活性药物对照), 血清 LDL-C 浓度每降低 1 mmol/L, 冠状动脉事件可减少 23%, 但仍有 77% 的冠状动脉事件剩余风险。PROVE IT-TIMI 22 研究表明, 即使给予他汀类药物 80 mg 强化治疗, 2 年随访结果显示再次血运重建的风险仍然高达 16.3%<sup>[3]</sup>。IDEAL 和 TNT 研究结果显示, 5 年随访期间主要心血管事件的发生两次分别为 12.0% 和 8.7%<sup>[4,5]</sup>。这些大型临床研究的结果都提示, 血清 LDL-C 浓度并不能独立预测心血管剩余风险。流行病学资料提示, Lp(a) 升高可能是 LDL-C 已达标患者血管剩余风险的参与者<sup>[6]</sup>。然而, Lp(a) 对主要心血管事件发生的影响是否独立于 LDL-C, 目前并不清楚。

我们的研究结果提示, 血浆 Lp(a) 浓度升高对冠状动脉支架植入术后患者主要心血管事件的发生, 尤其是冠状动脉血运重建的发生有一定的预测价值, 且其预测价值和 LDL-C 浓度有关。Lp(a) 的生物学特性可能和这一结果有关。Lp(a) 与纤溶酶原有高度同源性, 可干扰纤溶系统功能, 促进血栓形成<sup>[7]</sup>。然而, 在血清 LDL-C 浓度极度低时 (< 1.8 mmol/L), Lp(a) 致主要心血管事件发生的风险减小甚至消失, 具体的机制尚且不清楚。可能的解释是, Lp(a) 的降解部分需要 LDL-C 受体介导<sup>[8]</sup>。高血清 LDL-C 浓度可能竞争 LDL 受体,

表 3 两亚组中不同血浆 Lp(a) 浓度患者支架植入术后临床预后比较 [n(%)]

临床预后	LDL-C < 1.8 mmol/L 亚组 (n=379)		P 值	LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 亚组 (n=453)		P 值
	低 Lp(a) 组	高 Lp(a) 组		低 Lp(a) 组	高 Lp(a) 组	
n	287	92		265	118	
主要心血管事件	53(18.5)	15(16.3)	0.755	44(16.6)	49(41.5)	0.018
死亡	6(2.1)	2(2.2)	0.617	15(5.7)	10(8.5)	0.525
心肌梗死	4(1.4)	2(2.2)	0.449	6(2.3)	5(4.2)	0.509
缺血性脑卒中	5(1.7)	3(3.3)	0.302	3(1.1)	5(4.2)	0.196
冠状动脉血运重建	38(13.2)	8(8.7)	0.164	20(7.5)	29(24.6)	0.006

从而减少 Lp(a) 的代谢,使 Lp(a) 的生物学效应增强。而在血清 LDL-C 浓度极度低时( $<1.8$  mmol/L),这一 LDL-C 和 Lp(a) 的协同作用减弱或消失,这和本研究及既往的研究结果一致<sup>[9]</sup>。另外,在正常血脂浓度的个体,Lp(a) 的促炎和促血栓的特性可以使其消除循环中存在的氧化修饰的磷脂(如亚冠氧化 LDL-C)<sup>[10]</sup>。因此,在高血清 LDL-C 浓度的个体,高的 Lp(a) 浓度患者主要心血管事件发生率更高。而在低血清 LDL-C 浓度的个体,氧化 LDL-C 清除有益,并且减少主要心血管事件的发生。本研究结果显示,在血清 LDL-C 浓度 $<1.8$  mmol/L 组,Lp(a) 高浓度组主要心血管事件发生率比 Lp(a) 低浓度组低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

我们的研究结果表明,在高 LDL-C 浓度的亚组,支架植入后再次冠状动脉血运重建的发病率和 Lp(a) 浓度相关。Lp(a) 能够削弱组织生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的活性而导致平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[11]</sup>。此外,Bruneck 研究的结果支持这一概念,Lp(a) 削弱纤溶活性,对稳定动脉粥样硬化连接的纤维蛋白血栓至关重要<sup>[12]</sup>。而且,Lp(a) 浓度升高促进内皮功能紊乱也有助于再狭窄的进展<sup>[13]</sup>。本研究中 Lp(a) 较高浓度组患者更多表现为急性冠状动脉综合征和 3 支病变也表明,Lp(a) 高浓度组的血栓负荷大于 Lp(a) 低浓度组。总而言之,Lp(a) 高浓度可能预示着冠状动脉支架植入术后再狭窄高发率。

总之,我们目前的研究表明,在冠状动脉支架植入术后患者,Lp(a) 浓度升高与冠状动脉再狭窄需要血管重建有关。在基线血清 LDL-C 浓度  $\geq 1.8$  mmol/L 的患者,Lp(a) 高浓度组主要心血管事件和再次冠状动脉血运重建的发生率显著高于 Lp(a) 低浓度组,表明支架植入术后,患者的血清 LDL-C 和 Lp(a) 这两个基线浓度升高;更积极的降 LDL-C 浓度治疗可以减轻 Lp(a) 浓度升高的不利影响。

#### 参考文献:

- [1] REINER Z, CATAPANO A L, DE BACKER G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [2] LUC G, BARD J M, ARVEILER D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2): 377-384.
- [3] BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY P M, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- [4] LAROSA J C, GRUNDY S M, WATERS D D, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-1435.
- [5] PEDERSEN T R, FAERGEMAN O, KASTELEIN J J, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(19): 2437-2445.
- [6] MOMIYAMA Y, OHMORI R, FAYAD Z A, et al. Associations between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 241-244.
- [7] TSIMIKAS S, WITZTUM J L. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein(a) atherogenicity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(4): 369-377.
- [8] HOOVER-PLOW J, HUANG M. Lipoprotein(a) metabolism: Potential sites for therapeutic targets [J]. *Metabolism*, 2013, 62(4): 479-491.
- [9] NICHOLLS S J, TANG W H, SCOFFONE H, et al. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(10): 3055-3061.
- [10] TSIMIKAS S, WITZTUM J L. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein(a) atherogenicity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(4): 369-377.
- [11] GRAINGER D J, KEMP P R, LIU A C, et al. Activation of transforming growth factor -beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice[J]. *Nature*, 1994, 370(6489): 460-462.
- [12] KRONENBERG F, KRONENBERG M F, KIECHL S, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study[J]. *Circulation*, 1999, 100(11): 1154-1160.
- [13] SPENCE J D, KOSCHINSKY M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7): 1550-1551.

(收稿日期:2013-12-26)