

脂蛋白(a)与急性冠脉综合征的关系

袁旭东, 庞 晓

(石河子大学医学院第一附属医院心内三科, 新疆石河子 832000)

摘要:目的 探讨血浆脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]与急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的关系,为临床冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的防治提供思路。方法 选择 130 例住院患者,按照入选标准分为 ACS 组 60 例,对照组 70 例。测定两组血浆 Lp(a)浓度和总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)浓度,并进行统计分析,最后进行二分类非条件 Logistic 回归分析筛选 ACS 的危险因素。结果 (1)ACS 组血浆 Lp(a)、TC、LDL-C 浓度及年龄均高于对照组;合并原发性高血压(高血压)病史、糖尿病病史的比例显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组其他指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)ACS 组高水平 Lp(a)患者的比例显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)Logistic 回归分析显示 Lp(a)是 ACS 的独立影响因素。结论 Lp(a)与 ACS 密切相关,可能是 ACS 的独立危险因素,并且与血脂无相关性。

关键词:冠状动脉疾病;脂蛋白(a);血脂

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2014)04-0409-03

Correlation between lipoprotein(a) and acute coronary syndrome

YUAN Xu-dong, PANG Xiao

(The Third Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

Abstract: Objectives To explore the association between lipoprotein(a) [LP(a)] and acute coronary syndrome (ACS) for prevention and treatment of coronary heart disease. **Methods** Totally 130 hospitalized patients were divided into ACS group (60 cases) and control group (70 cases) in accord with criteria. Plasma concentrations of Lp(a) and lipids [total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] were measured and compared between the two groups. Binary unconditional logistic regression analysis were used to select the risk factors of ACS. **Results** (1) Age as well as plasma concentrations of Lp(a), TC and LDL-C were higher in ACS group, compared with those in control group; the percentages of patients combined with hypertension and diabetes were significantly higher in ACS group, compared with those in control group ($P<0.05$). The other indexes between the two groups had no significant differences ($P>0.05$). (2) The percentage of patients with higher plasma concentrations of Lp(a) was higher in ACS group, compared with that in control group ($P<0.05$). (3) Logistic regression analysis showed that Lp(a) was an independent factor of ACS. **Conclusions** Lp(a) is closely correlated with ACS. It may be an independent risk factor of ACS. No correlation is observed between plasma concentrations of Lp(a) and plasma concentrations of lipids.

Key words: coronary artery disease; lipoprotein(a); plasma lipid

脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]由 Berg 在 1963 年首次发现并报道, Lp(a)含有类似于低密度脂蛋白的脂质核心和载脂蛋白 B100,此外还含

有一种特殊的糖蛋白-载脂蛋白(a),其与纤溶酶原具有同源性。目前大量研究认为 Lp(a)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的一个独立危险因素^[1-2],而且高浓度 Lp(a)与斑块的不稳定性和血栓形成关系密切^[3]。本文回顾性调查 ACS (acute coronary syndrome, ACS)组患者和对照组患者血浆 Lp(a)浓度的变化,旨在探讨血浆 Lp(a)与

作者简介:袁旭东(1983-),男,在读硕士研究生,研究方向为高血压的临床与基础研究。

通信作者:庞晓, E-mail: px0993@163.com

ACS的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

入选 2011 年 1 月至 2013 年 1 月间在石河子大学医学院第一附属医院心内科住院的患者 130 例,均行冠状动脉造影术。患者分为两组:对照组为因胸痛、胸闷住院,查心肌酶、心肌肌钙蛋白 T、心电图、冠状动脉造影均正常的患者,共入选 70 例,男 26 例,女 44 例,年龄(46.04±3.23)岁;ACS 组为有典型心绞痛症状,查心肌酶、心肌肌钙蛋白 T 升高,心电图出现 ST 段抬高或无抬高,冠状动脉造影狭窄>50%,共入选 60 例,男 29 例,女 31 例,年龄(62.10±3.51)岁。排除:(1)严重肝、肾功能不全的患者;(2)心力衰竭,心功能 III~IV 级的患者;(3)经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术术后患者;(4)血糖控制不良的糖尿病患者;(5)急性脑血管病患者;(6)患有肿瘤、感染性疾病、全身免疫性疾病、甲状腺疾病的患者;(7)凝血功能异常的患者。

1.2 方法

所有对象均在空腹 12 h 后次日清晨抽取肘静脉血,室温下分离血浆。Lp(a)采用免疫透射比浊法测定,试剂盒由德赛诊断系统(上海)有限公司提供。本院实验室 Lp(a)正常参考值为:0~300 mg/L。血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)]采用酶法测定,试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供。本院实验室 TC 正常参考值为<5.72 mmol/L, TG 正常参考值为<2.3 mmol/L, LDL-C 正常参考值为<3.37 mmol/L, HDL-C 正常参考值为 0.9~1.45 mmol/L。将血浆 Lp(a)浓度>300 mg/L 的患者列为高 Lp(a)浓度患者。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理。正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组设计资料的 *t* 检验。非正态分布的计量资料用 *M*(QR)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用四格表资料的 χ^2 检验。用多因素 Logistic 逐步回归分析方法筛选 ACS 的危险因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本临床资料比较

两组性别构成比、吸烟史、家族史、体质指数、TG[1.47(1.36)mmol·L⁻¹vs.1.26(1.00)mmol·L⁻¹]、HDL-C 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);而 ACS 组年龄、合并原发性高血压(高血压)病史、糖尿病病史和血浆 TC、LDL-C 浓度均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),详见表 1 和表 2。ACS 组血浆 Lp(a)浓度明显高于对照组,差异有统计学意义[*M*(QR): 612.80(382.60) mg·L⁻¹ vs. 79.45(101.55), *P*<0.05]。

表 1 两组计量基线资料比较 [$\bar{x}\pm s$]

项目	ACS 组	对照组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	60	70	
年龄/岁	62.10±3.51	46.04±3.23	<0.05
体质指数/kg·m ⁻²	24.53±3.49	23.81±3.02	0.21
TC/mmol·L ⁻¹	4.91±1.07	4.46±0.87	<0.05
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.19±0.31	1.27±0.35	0.20
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.63±0.70	2.18±0.69	<0.05

表 2 两组计数基线资料比较 [*n*(%)]

项目	ACS 组	对照组	<i>P</i> 值
<i>n</i>	60	70	
男性	29(48.33)	26(37.14)	0.20
高血压	36(60)	26(37.14)	<0.05
糖尿病	12(20)	2(2.86)	<0.05
吸烟史	15(25)	12(17.14)	0.27
家族史	6(10)	8(11.43)	0.79

2.2 两组高脂蛋白(a)浓度患者比例比较

ACS 组高脂蛋白(a)浓度患者比例明显高于对照组,差异有统计学意义[95%(57/60)vs. 8.57%(6/70), *P*<0.05]。

2.3 危险因素的二分类 Logistic 回归分析结果

以年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、体质指数、家族史、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Lp(a)为自变量,ACS(无=0,有=1)为应变量,进行二分类非条件 Logistic 回归分析,结果显示:年龄、Lp(a)与 ACS 独立相关,其他指标与 ACS 无相关性,见表 3。

3 讨论

Lp(a)是一种特殊独立的血浆脂蛋白,其血浆浓度不受饮食、吸烟、运动、年龄等因素的影响,而是取决于其合成的速度,后者由第 6 号染色体上

表 3 ACS 危险因素 Logistic 回归分析结果

危险因素	B 值	SE	wald	OR 值	P 值
年龄	0.32	0.10	10.47	1.382	0.00
高血压史	-0.31	1.08	0.08	0.74	0.78
家族史	-5.07	68.64	0.01	0.01	0.94
吸烟史	1.24	1.87	0.44	3.46	0.51
体质量指数	-0.67	0.68	0.95	0.54	0.33
糖尿病史	1.60	3.05	0.28	4.94	0.60
男性	-1.07	1.41	0.58	0.34	0.45
TG	0.05	0.53	0.01	1.05	0.92
TC	-0.44	1.24	0.13	0.65	0.72
LDL-C	-0.53	1.53	0.12	0.59	0.73
HDL-C	-0.09	2.00	0.00	0.92	0.97
Lp(a)	0.01	0.00	15.08	1.01	0.00

单位点的多等位基因控制,具有高度的遗传性。大量研究均表明,高水平的血浆 Lp(a)不仅是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素,而且还与冠状动脉病变的严重程度紧密相关^[4-6]。在临床病理检查中也发现动脉粥样硬化斑块中沉积有大量的 Lp(a)和氧化型 Lp(a)^[7]。Lp(a)促进动脉粥样硬化与冠心病发生的可能机制有:(1)被超氧化物基团氧化后的 Lp(a)颗粒比 LDL-C 等其他脂蛋白更快地被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,并刺激细胞间黏附分子和纤溶酶原激活物抑制剂 1 的合成。(2)Lp(a)通过对转化生长因子激活,刺激平滑肌细胞增生并且使其活力得到提高,从而促进平滑肌细胞在斑块局部的增殖以及迁移。(3)Lp(a)可通过抑制内皮型一氧化氮合酶表达来损伤内皮祖细胞,从而导致内皮结构的破坏^[8]。(4)Lp(a)与纤溶酶原的结构有高度的同源性,能够同血浆纤溶酶原竞争细胞表面受体,并且与血管内皮细胞上纤溶酶原受体结合,但 Lp(a)不具有酶活性,无法产生纤溶酶对蛋白进行水解,结果产生的 Lp(a)-纤维蛋白复合物在动脉壁沉积,进而导致纤溶功能降低,凝血系统功能亢进,最终促进血栓的形成及动脉粥样硬化病变的发展。本研究结果显示 ACS 组的血浆 Lp(a)浓度、高 Lp(a)浓度患者的比例均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),支持血浆 Lp(a)浓度升高与 ACS 的发生密切相关^[9]。

Nars 等^[10]通过对有局部缺血的年轻成人研究发现,血浆 Lp(a)浓度与患者颈动脉粥样硬化有很强的关联性,并且这种关联呈 Lp(a)浓度依赖性,且独立于胆固醇等传统的危险因素。本研究

经 Logistic 回归分析校正了 ACS 的传统危险因素后亦显示血浆 Lp(a)浓度与血脂无相关性,且是 ACS 发生的独立危险因素,这与国内外多篇报道大致相符^[11,12]。目前血浆 Lp(a)浓度及其生物效应不受所有调脂药物、饮食、运动等因素的影响,因而寻找有效降低血浆 Lp(a)浓度的药物或非药物性治疗方法可能是未来 ACS 防治的一个新突破点。

参考文献:

[1] AGOSTON-COLDEA L, RUSU L D, ZDRENGHEA D, et al. Lipoprotein(a) and lipid and non-lipid risk factors in coronaries risk assessment[J]. Rom J Intern Med, 2008, 46(2): 137-144.

[2] 王冠, 李艳芳. 血浆脂蛋白(a)与冠心病的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(7): 618-620.

[3] KAMSTRUP P R, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Extreme Lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population[J]. Circulation, 2008, 117(2): 176-184.

[4] 夏金发, 邵旭武, 章萍, 等. 脂蛋白(a)与冠心病的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2010, 8(9): 1129-1131.

[5] 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.

[6] NORDESTGAARD B G, CHAPMAN M J, RAY K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status[J]. Eur Heart J, 2010, 31(23): 2844-2853.

[7] UMAHARA T, UCHIHARA T, YAMADA S, et al. Differential expression of oxidized/native lipoprotein(a) and plasminogen in human carotid and cerebral artery plaques[J]. Atherosclerosis, 2011, 215(2): 392-398.

[8] 张凯, 李爽, 许选选, 等. 脂蛋白(a)通过抑制内皮型一氧化氮合酶表达损伤内皮祖细胞[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 209-210.

[9] 张红梅, 李芳, 王旭东, 等. 血清脂蛋白(a)水平与心肌梗死关系研究[J]. 人民军医, 2010, 53(8): 578-579.

[10] NASR N, RUIDAVETS J B, FARGHALI A, et al. Lipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in young patients with stroke[J]. stroke, 2011, 42(12): 3616-3618.

[11] KAMSTRUP P R, TYBJAERG-HANSEN A, STEFFENSEN R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction[J]. JAMA, 2009, 301(22): 2331-2339.

[12] 孙慕华, 朱毅, 宫玲. 脂蛋白(a)与急性冠脉综合征的相关性探讨[J]. 老年医学与保健, 2008, 14(2): 120-122.

(收稿日期: 2013-09-06)