

脂蛋白(a)水平升高与老年冠心病的关系研究

徐晨凯 陈晓锋 庞晓红 金红峰 杜常青 刘小伟 王云龙 姜江杰 唐礼江

【摘要】目的 探讨老年人群脂蛋白(a)[Lp(a)]水平升高与冠心病的相关性。**方法** 连续入组 2015 年 1 月至 2016 年 1 月行冠状动脉造影老年患者(≥ 65 岁),其中 684 例患者诊断为冠心病,158 例患者冠状动脉正常。比较两组患者的血浆 Lp(a)水平及临床特征,利用 logistic 回归模型分析血浆 Lp(a)水平与冠心病风险的相关性。**结果** 冠心病患者 TC、LDL-C 及 Lp(a)水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。冠心病患者中 Lp(a)水平 ≥ 300 mg/L 亚组冠状动脉三支病变发生率要高于 Lp(a)水平 < 300 mg/L 亚组($P = 0.048$)。Logistic 回归分析显示 Lp(a)是老年冠心病的独立危险因素($OR = 1.7, P = 0.012$)。**结论** 血浆 Lp(a)水平的升高是老年冠心病独立危险因素同时,并使冠状动脉病变严重程度增加。

【关键词】 脂蛋白(a) 老年 冠心病 独立危险因素

Association between lipoprotein(a) and coronary heart disease in old patients XU Chenkai, CHEN Xiaofeng, PANG Xiaohong, et al. Department of Cardiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China

【Abstract】Objective To explore the correlation between plasma level of lipoprotein(a)[Lp(a)] and CHD(coronary heart disease) in old patients (aged ≥ 65). **Methods** We analysis data of all consecutive old patients admitted to the Department of Cardiovascular, Zhejiang Hospital for coronary angiography between January 1st, 2015 and January 1st, 2016. Of all 684 CHD patients and 158 coronary normal person aged ≥ 65 underwent CAG were identified. Statistical analyses were performed to compare their baseline Lp (a) levels and clinical feature. The predictive power of Lp (a) for CHD was determined by logistic regression. **Results** Of the patients admitted for coronary angiography, the mean age was 73 ± 6 years. Compared with patients without CHD, those with CHD had higher mean total cholesterol($P = 0.007$), higher low-density lipoprotein cholesterol($P = 0.002$), higher Lp(a) ($P = 0.046$). For CHD patients aged ≥ 65 years old, serum Lp(a) ≥ 300 (mg/L) had showed a graded association with the extent of coronary artery disease ($P = 0.048$). Lp (a) was a statistically significant predictor of the presence of CHD using logistic regression ($OR = 1.7, P = 0.012$). **Conclusion** Elevation of serum Lp (a) level predict the presence of CHD and showed a graded association with the extent of coronary artery disease in patients aged ≥ 65 years.

【Key words】 Lipoprotein(a) The elderly Coronary heart disease Independent risk fact

随着医疗技术和生活水平的提高,人类预期寿命不断延长,心血管疾病成为死亡的主要原因,因此预防心血管疾病的发生尤为重要。以往的研究表明,血浆脂蛋白(a)[Lp(a)]水平升高可增加心脑血管疾病风险,但是

Lp(a)与老年冠心病发生风险的相关性研究尚少。且由于 Lp(a)水平在不同人群中的差异较大,且对心脑血管疾病风险不一致,因此探讨我国人群 Lp(a)水平与老年冠心病发生风险的相关性非常必要。本研究比较老年人群中冠心病与非冠心病患者 Lp(a)水平的差异,分析其与冠心病发病风险和冠状动脉病变严重程度的相关性,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 连续入组 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 1 日在浙江医院行冠状动脉造影的老年患者 842 例,年龄 $65 \sim 91(73 \pm 6)$ 岁。将有以下情况者作为冠心病组,合计 684 例:(1)冠状动脉造影证实的冠心病患者;(2)急

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.11.2017-2735

基金项目:浙江省医药卫生重大科技计划项目(2015128660),浙江省公益技术研究计划项目(LGJ18H020001)

作者单位:310013 杭州,浙江医院心内科(徐晨凯、金红峰、杜常青、刘小伟、王云龙、姜江杰);浙江台州医院心内科(陈晓锋);温州医科大学(庞晓红);温州医科大学第一临床医学院(唐礼江,现工作于浙江医院心内科)

通信作者:唐礼江, E-mail: zjyytang@hotmail.com

性心肌梗死;(3)既往因冠心病接受介入治疗的患者(包括陈旧性心肌梗死)。冠状动脉造影时使用计算机辅助定量评价冠状动脉病变,经 2 位有经验的介入医师在最狭窄处测量后,主要血管管腔内径狭窄 $\geq 50\%$ 诊断为冠心病。 $1\% \leq$ 狭窄 $< 50\%$ 诊断为冠状动脉粥样硬化,狭窄程度为 0%诊断为冠状动脉无异常。根据冠状动脉造影结果将冠状动脉粥样硬化及冠状动脉无异常者纳入对照组,共 158 例。排除标准:肾病综合征、甲状腺功能异常等对血脂影响显著的疾病以及血液疾病、恶性肿瘤等。两组患者的临床资料比较见表 1。

由表 1 可见,两组患者尿酸水平、入院前他汀使用情况均无显著差异,冠心病组血浆肌酐及 B 型尿钠肽水平显著高于对照组,高血压、糖尿病、吸烟史等比例要显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

1.2 方法 入选对象空腹 12 h 后次日清晨经肘静脉采血 5ml,加入含有 3%枸橼酸钠 0.5ml 预抗凝的真空采血管中,酶法测定 TC、HDL-C、LDL-C 及 TG,试剂盒由贝克曼库尔特公司提供。免疫透射比浊法测定 Lp(a),检测试剂盒由贝克曼库尔特公司提供。收集 Lp(a)、TC、HDL-C、LDL-C、TG、肌酐及尿酸水平等资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,采用多因素 logistic 回归分

表 1 两组患者临床资料的比较

项目	冠心病组 (n=684)	对照组 (n=158)	P 值
男性[n(%)]	476(69.59)	84(53.16)	0.000
年龄(岁)	72.87 $\pm$ 5.56	71.1 $\pm$ 5.12	0.000
高血压[n(%)]	442(64.15)	42(26.58)	0.000
糖尿病[n(%)]	511(74.17)	36(22.64)	0.000
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	90.13 $\pm$ 35.48	81.25 $\pm$ 19.92	0.002
B 型尿钠肽(pg/ml)	357.4 $\pm$ 543.55	184.52 $\pm$ 337.08	0.000
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	332.16 $\pm$ 111.61	328.32 $\pm$ 92.35	0.650
吸烟史[n(%)]	349(50.65)	53(33.33)	0.000
入院前用药[n(%)]			
他汀类	46(6.68)	16(10.06)	0.140
ACEI	44(6.39)	7(4.43)	0.450
ARB	83(12.05)	20(13.25)	0.960
阿司匹林	73(10.60)	19(11.95)	0.620
波立维	41(5.95)	4(2.52)	0.080
β 受体阻滞剂	71(10.30)	23(14.47)	0.130

注:ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂,ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂

析老年人群发生冠心病的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Lp(a)及血脂水平的比较 见表 2。

表 2 两组 Lp(a)及血脂水平的比较

组别	TC(mmL/L)	LDL-C(mmL/L)	Lp(a)(mg/L)	HDL-C(mmL/L)	TG(mmL/L)
冠心病组	4.33 $\pm$ 1.17	2.54 $\pm$ 0.99	263.93 $\pm$ 211.04	1.20 $\pm$ 0.34	1.66 $\pm$ 1.18
对照组	4.06 $\pm$ 0.96	2.27 $\pm$ 0.82	217.89 $\pm$ 181.96	1.21 $\pm$ 0.26	1.64 $\pm$ 1.15
P 值	0.007	0.002	0.046	0.74	0.011

由表 2 可见,冠心病组血浆 LDL-C、TC、TG 及 Lp(a)水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 冠心病 Lp(a)水平 $< 300\text{mg/L}$ 亚组和 $\geq 300\text{mg/L}$ 亚组冠状动脉病变支数比较 将冠心病组根据 Lp(a)水平分成 $< 300\text{mg/L}$ 亚组和 $\geq 300\text{mg/L}$ 亚组,比较两组冠状动脉病变支数差异,见表 3。

表 3 冠心病 Lp(a)水平 $< 300\text{mg/L}$ 亚组和 $\geq 300\text{mg/L}$ 亚组冠状动脉病变支数比较[例(%)]

组别	n	单支病变	两支病变	三支病变
$< 300\text{mg/L}$ 亚组	458	143(31.2)	94(20.5)	221(48.3)
$\geq 300\text{mg/L}$ 亚组	226	57(25.2)	41(18.1)	128(56.6)*

注:与 $< 300\text{mg/L}$ 亚组比较,* $P=0.048$

由表 3 可见, $\geq 300\text{mg/L}$ 亚组发生三支血管病变比例显著高于 $< 300\text{mg/L}$ 亚组($P < 0.05$);但单支血管病变比例及两支血管病变比例两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 老年人群发生冠心病的危险因素 logistic 回归分析 见表 4。

由表 4 可见,Lp(a)血浆水平 $\geq 300\text{mg/L}$ 独立于其它危险因素显著增加老年冠心病风险($P < 0.05$)。

3 讨论

研究结果表明,老年冠心病组血浆 LDL-C 水平显著高于无冠心病组,吸烟、合并高血压或糖尿病所占的比例显著高于无冠心病组。同时本研究发现,老年冠心病 Lp(a)显著高于无冠心病组,对年龄、性别、LDL-C、

表 4 老年人群发生冠心病的危险因素 logistic 回归分析

组别	B	HR(95%CI)	P 值
LDL-C	0.56	1.75(1.07~2.87)	0.027
Lp(a)	0.53	1.70(1.12~2.57)	0.012*
肌酐	0.53	1.70(0.73~3.97)	0.218
尿酸	0.16	1.17(0.68~2.02)	0.570
年龄	0.07	1.07(1.04~1.11)	<0.001
性别	0.43	1.53(1.02~2.31)	0.042
高血压	0.39	1.47(0.99~2.19)	0.056
糖尿病	0.33	1.39(0.91~2.13)	0.130
吸烟史	0.66	1.94(1.34~2.82)	<0.001

注:以血浆 Lp(a)<300mg/L 作为参照

高血压、糖尿病、吸烟史及 Lp(a)进行 logistic 回归分析,经校正后结果表明血浆 Lp(a)水平 ≥ 300 (mg/L)显著增加老年冠心病风险。在冠心病中对比血浆 Lp(a) ≥ 300 (mg/L)与血浆 Lp(a)水平 < 300 (mg/L)的冠状动脉病变严重程度时发现,Lp(a) ≥ 300 (mg/L)的患者中三支病变比例显著高于对照组。

血浆中 Lp(a)的浓度主要取决于 apo(a)基因的大小(K42 的拷贝数),拷贝数越大分子越大,合成和分泌的速度越慢,而代谢水平的差异对 Lp(a)浓度的影响较小。这也解释了为什么个体血浆 Lp(a)浓度处于比较稳定的水平,较少受环境及生活方式的干扰。早期一项收集 18 个前瞻性临床研究荟萃分析表明,在普通人群中血浆 Lp(a)浓度在上三分位数的冠心病风险是下三分位数人群的 1.7 倍。随着证据的补充 Lp(a)成为除高血压、糖尿病、高脂血症等传统危险因素外与心血管疾病的密切相关的另一项检测指标。之前的流行病学研究表明,随着年龄的增加出于生理因素原因 TC 水平逐渐下降,TC 及 LDL 与冠心病风险的关系逐渐降低。本研究虽未比较老年与中青年人群 LDL-C 水平的差异,但在老年人群中证实 LDL-C 仍然是冠心病的独立危险因素($HR=1.75$),同时 Lp(a)也是老年冠心病的独立危险因素($HR=1.7$)。

最近一项收集 36 个前瞻性临床研究的荟萃分析显示,Lp(a)增加冠心病、卒中等心脑血管疾病的风险,在校正高血压、糖尿病、吸烟及 TC 后,Lp(a)仍然与冠心病风险增加相关^[1]。国内一项入组 1 011 例患者的研究表明,Lp(a)是冠心病独立危险因素^[2]。Lp(a)导致心脑血管疾病的生理病理学机制尚缺乏充足的证据,主要与其沉积血管壁后导致血管内皮功能紊乱以及巨噬细胞的活化,炎症反应相关^[3-4]。对于 Lp(a)的研究主要集中在中年人群中,对老年人群的研究较少。在白种人群中

的研究表明,Lp(a)的升高增加 60 岁及以下冠心病患者冠状动脉血管病变支数,但在 60 岁以上患者中 Lp(a)的升高与之无关^[5]。在亚洲日本人群中得到相似的结果^[6]。美国的一项前瞻性研究入组 3 972 例年龄 ≥ 65 岁的老年人群,中位随访 7.4 年,结果表明,在老年男性中 Lp(a)与全因死亡以及心血管死亡相关,而在老年女性中却没有相关性^[7]。同样在这个研究中,几乎所有入选患者都是白种人。在随后另一项研究,入组 451 例冠状动脉造影证实为冠心病的老年患者,Lp(a)与全因死亡及心血管死亡相关^[8]。但是由于 Lp(a)水平在不同种族间有较大的差异,因此在中国老年人群中探讨 Lp(a)与冠心病的相关性非常之有必要。

本研究表明,在老年患者人群中血浆 Lp(a)是冠心病的独立危险因素,这与之前基于白种人群、黑种人群及亚洲的日本人群的研究结果有所不同。而相关研究表明,在中国人群中 Lp(a)的升高与冠状动脉钙化严重程度相关^[9],而在白种人群及黑种人群中发现血浆 Lp(a)的升高与冠状动脉钙化的严重程度无关^[10-11]。因此有必要进一步进行老年冠心病患者冠状动脉病变钙化程度、Lp(a)基因多态性与冠心病相关性等研究。

我们的研究只比较老年人群 Lp(a)水平的变化及与冠心病风险增加、冠状动脉严重程度的关系,但是没有分析其差异是否会导致病死率的增加。接下来将进一步完善随访资料,探讨其远期的影响。

4 参考文献

- [1] Emerging Risk Factors C, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. JAMA, 2009, 302(4):412-423. doi: 10.1001/jama.2009.1063.
- [2] Wang G, Li YF. Association between lipoprotein (a) and coronary artery disease[J]. Zhonghua xin xue guan bing za zhi, 2010, 38(7): 618-620. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.07.011.
- [3] Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, et al. Does lipoprotein(a) impair endothelial function?[J]. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 31(2):359-365. doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00497-X.
- [4] Dangas G, Mehran R, Harpel PC, et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation[J]. Journal of the American College of Cardiology, 1998, 32(7): 2035-2042. doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00469-0.
- [5] Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease[J]. The New England journal of medicine, 2005, 353 (1):46-57. doi: 10.1056/NEJ-Moa043175.

- [6] Sunayama S, Daida H, Mokuno H, et al. Lack of increased coronary atherosclerotic risk due to elevated lipoprotein(a) in women > or = 55 years of age[J]. *Circulation*, 1996, 94(6):1263–1268. doi: org/10.1161/01.CIR.94.6.1263.
- [7] Ariyo AA, Thach C, Tracy R, Cardiovascular Health Study I. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly[J]. *The New England journal of medicine*, 2003, 349(22): 2108–2115. doi: 10.1056/NEJMoa001066.
- [8] Saely CH, Marte T, Drexel H. Lp (a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *The New England journal of medicine* [J]. 2004, 350(11):1150–1152. doi: 10.1056/NEJM200403113501117.
- [9] Jiang Y, Guo K, Chen M, et al. Serum lipoprotein(a) positively correlates with coronary artery calcification in low-risk chinese han patients: a study from a single center[J]. *PloS one*, 2013, 8(8): e71673. doi: 10.1371/journal.pone.0071673. eCollection 2013.
- [10] Kullo IJ, Bailey KR, Bielak LF, et al. Lack of association between lipoprotein (a) and coronary artery calcification in the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study[J]. *Mayo Clinic proceedings*, 2004, 79(10): 1258–1263. doi:org/10.4065/79.10.1258.
- [11] Guerra R, Yu Z, Marcovina S, et al. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: no association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study[J]. *Circulation*, 2005, 111(12):1471–1409. doi:org/10.1161/01.CIR.0000159263.50305.BD.

(收稿日期:2017-11-12)

(本文编辑:沈昱平)

(上接第 1153 页)

- ability of influenza-associated encephalopathy or encephalitis [J]. *Acta Paediatr Jpn*, 1998, 40:264–270.
- [22] Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: anovel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan[J]. *Brain Dev*, 1997, 19:81–92.
- [23] Levin M, Pincott JR, Hjelm M, et al. Hemorrhagic shock and encephalopathy: clinical, pathologic, and biochemical features[J]. *J Pediatr*, 1989, 114:194–203.
- [24] Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion[J]. *Neurology*, 2004, 63:1854–1858.
- [25] Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: A new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58: 555–561.
- [26] Surana P, Tang S, McDougall M, et al. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170: 1007–1015.
- [27] Surana P, Tang S, McDougall M, et al. Neurological complications of pandemic influenza A H1N1 2009 infection: European case series and review[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170: 1007–1015.
- [28] Levin M, Hjelm M, Kay JD, et al. Haemorrhagic shock and encephalopathy: a new syndrome with a high mortality in young children[J]. *Lancet*, 1983, 2: 64–67.
- [29] Levin M, Pincott JR, Hjelm M, et al. Hemorrhagic shock and encephalopathy: clinical, pathologic, and biochemical features[J]. *J Pediatr*, 1989, 114:194–203.
- [30] Bacon CJ, Hall SM. Haemorrhagic shock encephalopathy syndrome in the British Isles[J]. *Arch Dis Child*, 1992, 67:985–993.
- [31] Jardine DS, Bratton SL. Using characteristic changes in laboratory values to assist in the diagnosis of hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome[J]. *Pediatrics*, 1995, 96:1126–1131.
- [32] Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion [J]. *Neurology*, 2004, 63:1854–1858.
- [33] Takanashi J, Barkovich AJ, Shiihara T, et al. Widening spectrum of a reversible splenial lesion with transiently reduced diffusion [J]. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27:836–838.
- [34] 张鹏, 牛蕾, 刘松, 等. 伴胼胝体压部可逆性病变的轻度脑炎 / 脑病 11 例临床及影像学表现[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):318–323.
- [35] Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/ encephalopathy syndromes[J]. *Brain Dev*, 2009, 31:521–528.
- [36] Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, et al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 256(1–2):86–89.
- [37] Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3):303–327.
- [38] Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin[J]. *Brain & development*, 2009, 31(3):221–227.
- [39] Munakata M, Kato R, Yokoyama H, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy[J]. *Brain Dev*, 2000, 22:373–377.
- [40] Kumakura A, Iida C, Saito M, et al. Pandemic influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy without neurologic sequelae[J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 45(5):344–346.
- [41] Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza associated encephalopathy[J]. *J Infect*, 2005, 51(2):E53–E56.

(收稿日期:2018-05-08)

(本文编辑:陈丹)