

# 脂蛋白(a)与冠状动脉狭窄程度的关系

林静,张天闻,吴超群,朱立军,沈文均

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;脂蛋白;冠状动脉狭窄

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.013

【中图分类号】 R541.4;R543.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)03-0269-03

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的患病率和死亡率持续上升,对人类健康和社会经济发展造成了显著影响。鉴于高胆固醇血症,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高与ASCVD的发病率和病死率存在明确的关系。指南强调需严格控制LDL-C水平,以降低心血管事件的风险<sup>[1-2]</sup>。但即使积极降低LDL-C水平,ASCVD的残余风险仍然存在<sup>[3]</sup>。脂蛋白(a)[Lp(a)]是ASCVD残余心血管风险的独立危险因素<sup>[4]</sup>,其有促动脉粥样硬化、血栓形成和炎症反应的作用,可介导血管损伤和修复,在动脉粥样硬化的形成和发展过程中发挥了重要作用<sup>[5-6]</sup>。Björnson等<sup>[7]</sup>提出,Lp(a)致动脉硬化潜能明显大于LDL-C。有研究发现,Lp(a)和LDL-C在致急性心肌梗死(AMI)上程度相同,但高Lp(a)水平与AMI的高病死率和较差的长期预后密切相关<sup>[8]</sup>。Lp(a)和LDL-C水平均低于各自中位数的患者发生冠状动脉事件的风险可降低28%<sup>[9]</sup>。本研究探讨Lp(a)与冠状动脉狭窄程度之间的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年1月至2024年6月在宁波市医疗中心李惠利医院行冠状动脉造影检查的患者707例。纳入标准:因冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)相关症状(如典型胸痛)行冠状动脉造影检查。排除标准:(1)急性或慢性感染、免疫相关疾病;(2)入院前3个月内有手术史、出血史或创伤史;

(3)严重肝功能不全、肾功能不全者;(4)近1年内有吸烟史;(5)既往长期服用他汀类药物者。根据病情及冠状动脉管腔直径狭窄的百分比将患者分为正常组(狭窄0%, $n=154$ )、轻度冠状动脉狭窄组(狭窄1%~49%, $n=153$ )、中度冠状动脉狭窄组(狭窄50%~69%, $n=130$ )、重度冠状动脉狭窄组(狭窄 $\geq 70%$ , $n=123$ )和AMI组( $n=147$ )。为了避免潜在疾病的混杂影响,严格筛选入组患者,以确保各组在年龄、性别和基础疾病(尤其是糖尿病、高血压和高脂血症)的比例相当。本研究获得宁波医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准,豁免/免除知情同意。

1.2 方法 收集患者临床资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、基础疾病(高血压、糖尿病)、饮酒史。所有患者入院后第2天清晨,在至少禁食12h后采集静脉血样,检测Lp(a)、白蛋白(Alb)、血清肌酐(Scr)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和同型半胱氨酸(Hcy)。冠状动脉造影由两名经验丰富的介入心脏病学家对造影结果进行综合评估,确定狭窄程度。每个患者的狭窄程度由冠状动脉段的最大狭窄来定义。

1.3 统计方法 使用SPSS 23.0统计软件进行分析。采用Shapiro-Wilk检验样本的分布特征,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$  检验;计数资料以百分比表示,组间比较使用 $\chi^2$  检验;相关性分析采用Spearman相关分析;预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1485);宁波市重点研发计划(2024Z232)

作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院

通信作者: 沈文均,Email: shenwj2005@126.com

## 2 结果

2.1 5组患者人口学资料及基本情况比较 5组患者hsCRP、TG、HDL-C、LDL-C、Hcy及Lp(a)浓度差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),患者冠状动脉狭窄越严重,hsCRP及血清Lp(a)浓度越高(均 $P < 0.05$ ),见表1。

## 2.2 冠状动脉狭窄程度与实验室指标的相关性分析

冠状动脉狭窄程度与hsCRP和Lp(a)均呈轻度正相关( $r=0.304, 0.275$ , 均 $P < 0.05$ )。

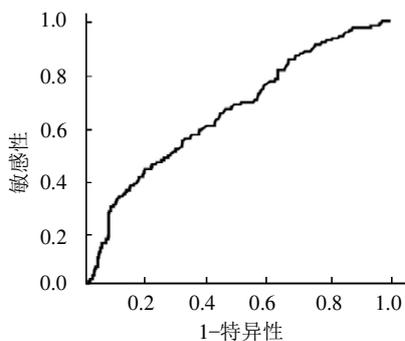
## 2.3 Lp(a)预测冠状动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的ROC曲线分析

Lp(a)预测冠状动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的最佳Lp(a)截断值为0.246,敏感性为43.9%,特异性为80.7%, $AUC$ 为0.66(95% $CI: 0.60 \sim 0.70, P < 0.05$ ),见图1。

表1 5组行冠状动脉造影检查患者基线特征比较

变量	总数 (n=707)	正常冠脉组 (n=154)	冠状动脉轻度 狭窄组(n=153)	冠状动脉中度 狭窄组(n=130)	冠状动脉重度 狭窄组(n=123)	急性心肌梗死 组(n=147)	$F(\chi^2)$ [H]值	P值
年龄(岁)	65.6±8.2	63.9±8.8	65.7±8.3	66.5±7.4	66.8±7.1	65.4±8.6	2.59	> 0.05
男性[例(%)]	353(49.93)	77(50.00)	66(50.77)	66(50.77)	61(49.59)	72(48.98)	(0.11)	> 0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.36±3.99	24.80±4.96	24.49±3.99	24.50±3.70	24.28±3.82	23.72±3.27	1.52	> 0.05
高血压[例(%)]	409(57.85)	78(50.65)	92(60.13)	79(60.77)	82(66.67)	78(53.06)	(9.36)	> 0.05
糖尿病[例(%)]	179(25.32)	38(34.68)	39(25.49)	33(25.38)	31(25.20)	38(25.85)	(0.06)	> 0.05
饮酒史[例(%)]	116(16.41)	21(13.64)	23(15.03)	25(19.23)	18(14.63)	29(19.73)	(3.29)	> 0.05
hsCRP(mg/L)	1.29(3.02)	0.84(1.21)	0.91(1.67)	0.95(1.88)	1.81(3.27)	5.69(15.84)	[109.30]	< 0.05
Alb(g/L)	39.23±4.07	39.23±5.39	39.61±3.57	39.25±3.81	39.80±4.23	38.34±2.69	2.43	> 0.05
Scr(μmol/L)	66.12±14.68	63.99±15.64	65.29±13.13	66.45±14.08	67.24±13.58	68.02±16.33	1.77	> 0.05
UA(μmol/L)	345.64±95.91	344.88±87.40	337.38±90.51	341.64±92.25	356.41±91.16	349.63±115.23	0.79	> 0.05
TG(mmol/L)	1.31(0.92)	1.22(0.94)	1.25(0.88)	1.35(0.99)	1.30(0.86)	1.45(0.99)	[13.24]	< 0.05
TC(mmol/L)	4.40±1.20	4.35±1.07	4.38±1.16	4.35±1.85	4.68±1.03	4.30±1.10	2.06	> 0.05
HDL-C(mmol/L)	1.16(0.36)	1.21(0.37)	1.18(0.38)	1.14(0.35)	1.21(1.40)	1.07(0.31)	[14.41]	< 0.05
LDL-C(mmol/L)	2.54(0.97)	2.32(0.93)	2.37(0.91)	2.39(0.99)	2.74(0.89)	2.94(1.04)	[14.16]	< 0.05
Lp(a)(mmol/L)	0.14(0.17)	0.11(0.10)	0.10(0.11)	0.13(0.16)	0.20(0.35)	0.20(0.19)	[68.65]	< 0.05
Hcy(μmol/L)	1.29(4.19)	9.86(3.95)	9.94(3.14)	10.39(3.99)	10.79(4.44)	11.83(5.37)	[25.30]	< 0.05

注: BMI为体质指数, hsCRP为超敏C反应蛋白, Alb为白蛋白, Scr为血清肌酐, UA为尿酸, TG为三酰甘油, TC为总胆固醇, HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇, Lp(a)为脂蛋白(a), Hcy为同型半胱氨酸



注: 根据约登指数, 最佳脂蛋白(a)[Lp(a)]截断值为0.246, 敏感性为43.9%, 特异性为80.7%,  $AUC$ 为0.66(95% $CI: 0.60 \sim 0.70, P < 0.05$ )

图1 Lp(a)预测冠状动脉狭窄程度的受试者工作特征曲线

## 3 讨论

CAD是导致死亡的主要原因之一, 控制心血管疾病相关的危险因素对增进人类健康至关重要。冠状动脉造影为侵入性检测, 且费用较高, 致使部分患者放弃检查; 因此, 亟需非侵入性检测指标来评估冠

状动脉狭窄程度。

本研究结果显示, Lp(a)水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关趋势。此外, ROC分析表明, Lp(a)预测冠状动脉狭窄 $\geq 70\%$ 患者的 $AUC$ 为0.66, 敏感性为43.9%, 特异性为80.7%。这提示Lp(a)可作为冠状动脉狭窄及其严重程度的潜在标志物。作为一种无创指标, 监测Lp(a)水平及其变化趋势可能在临床实践中有重要意义。欧洲<sup>[10]</sup>和美国<sup>[11]</sup>指南, 以及最近发布的2024年美国国家脂质协会指南<sup>[12]</sup>均建议, 每位成人应至少检测1次Lp(a)水平, 这对于具有早发ASCVD家族史或自身有ASCVD病史但无法归因于主要危险因素的人群尤为重要。

然而, 目前缺乏数据显示降低Lp(a)水平能够降低CAD风险, 这主要是因为针对Lp(a)的干预措施有限。多项荟萃分析表明, 不同类型和剂量的他汀类药物对降低Lp(a)水平的临床效果有限<sup>[13]</sup>。甚

至有研究发现,使用他汀类药物使 Lp(a) 水平平均增加 11%<sup>[14]</sup>。尽管如此,最新的《欧洲动脉粥样硬化学会共识声明》建议不应停止他汀治疗,因为其心血管保护效益远大于 Lp(a) 轻微升高带来的风险<sup>[15-16]</sup>。

近年来,靶向干预 Lp(a) 的研究逐渐增多。多项临床试验已证实前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂对降低 Lp(a) 水平方面的作用<sup>[17-18]</sup>。一项荟萃分析显示,随访 8 ~ 78 周,PCSK9 抑制剂可平均降低 Lp(a) 约 18%<sup>[19]</sup>。最近,靶向载 Lp(a) 信使核糖核酸的反义寡核苷酸显示出潜力,初步结果表明其降幅可高达 90%<sup>[20]</sup>。然而,这些治疗措施的长期心血管事件获益仍需进一步验证。

综上所述, Lp(a) 与冠状动脉狭窄程度呈正相关,可能作为预测重度狭窄的预测指标。但本研究存在一定局限性:(1) 样本量偏小,受试者来自单一中心;(2) 本研究为横断面设计,未分析 Lp(a) 对心血管事件的预测价值;(3) 本研究冠状动脉病变的严重程度根据病情及冠状动脉管腔直径狭窄的百分比进行分组,使用 Gensini 评分会更加准确。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [2] VISSEREN F L J, MACH F, SMULDERS Y M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3227-3337.
- [3] DHINDSA D S, SANDESARA P B, SHAPIRO M D, et al. The evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 88.
- [4] HOOGEVEEN R C, BALLANTYNE C M. Residual cardiovascular risk at low LDL: Remnants, lipoprotein(a), and inflammation[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 143-153.
- [5] SIMANTIRIS S, ANTONOPOULOS A S, PAPASTAMOS C, et al. Lipoprotein(a) and inflammation- pathophysiological links and clinical implications for cardiovascular disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2023, 17(1): 55-63.
- [6] BHATIA H S, BECKER R C, LEIBUNDGUT G, et al. Lipoprotein (a), platelet function and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(5): 299-311.
- [7] BJÖRNSON E, ADIELS M, TASKINEN M R, et al. Lipoprotein (a) is markedly more atherogenic than LDL: An apolipoprotein B-based genetic analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(3): 385-395.
- [8] CAO Y X, ZHANG H W, JIN J L, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with previous myocardial infarction: A prospective cohort study[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(9): 1161-1168.
- [9] O'DONOGHUE M L, FAZIO S, GIUGLIANO R P, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12): 1483-1492.
- [10] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [11] ARNETT D K, BLUMENTHAL R S, ALBERT M A, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.
- [12] KOSCHINSKY M L, BAJAJ A, BOFFA M B, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein (a) in clinical practice[J]. *J Clin Lipidol*, 2024, 18(3): e308-e319.
- [13] WANG X Y, LI J G, JU J Q, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105275.
- [14] TSMIKAS S, GORDTS P L S M, NORA C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2275-2284.
- [15] WILLEIT P, RIDKER P M, NESTEL P J, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: Individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1311-1320.
- [16] KRONENBERG F, MORA S, STROES E S G, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39): 3925-3946.
- [17] MORIARTY P M, PARHOFER K G, BABIRAK S P, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: The ODYSSEY ESCAPE trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(48): 3588-3595.
- [18] GINSBERG H N, RADER D J, RAAL F J, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or higher[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(5): 473-483.
- [19] GE X Y, ZHU T T, ZENG H, et al. A systematic review and meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on familial hypercholesterolemia[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8032978.
- [20] BORRELLI M J, YOUSSEF A, BOFFA M B, et al. New frontiers in lipoprotein(a)-targeted therapies[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(3): 212-225.

收稿日期: 2024-11-25

(本文编辑: 孙海儿)