

网络出版时间: 2016-1-20 10:32:27 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160120.1032.050.html

血清载脂蛋白 B 联合非高密度脂蛋白胆固醇对冠心病的预测价值

徐嘉¹, 徐岩¹, 张建华², 黄颖¹, 陈旭华¹, 伍梦佐¹

摘要 目的 探讨血清载脂蛋白 B (apoB) 联合非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 对冠心病的预测价值。方法 入选住院并接受冠状动脉造影的患者 848 例, 根据造影结果分为冠心病组 (608 例) 和对照组 (240 例)。所有患者检测空腹血脂和血糖, 血清 non-HDL-C 水平通过总胆固醇 (TC) 减去 HDL-C 获得。通过多因素 Logistic 回归分析血清 apoB、non-HDL-C 与冠心病发病风险的相关性; 运用偏相关分析研究血清 apoB、non-HDL-C 与冠状动脉病变支数的相关性; 运用受试者工作特征曲线 (ROC) 评价血清 apoB、non-HDL-C 以及 apoB 联合 non-HDL-C 对冠心病的预测价值。结果 经多因素 Logistic 回归分析表明, 血清 apoB 及 non-HDL-C 是冠心病的独立危险因素, 且血清 apoB 与冠心病发病风险的相关性 ($OR = 5.920, 95\% CI: 2.737 \sim 12.804$) 大于 non-HDL-C ($OR = 1.340, 95\% CI: 1.123 \sim 1.600$)。校正相关影响因素, 血清 apoB 与冠状动脉病变支数的相关性 ($r = 0.244, P < 0.001$) 大于 non-HDL-C ($r = 0.216, P < 0.001$)。合并高 apoB、高 non-HDL-C 的人群冠心病的发病率最高 ($n = 144, 81.81\%$)。血清 apoB、non-HDL-C、apoB 联合 non-HDL-C 的曲线下面积分别为 0.602、0.577、0.691, 提示血清 apoB 联合 non-HDL-C 较血清 apoB、non-HDL-C 预测冠心病的价值更大 ($P < 0.05$)。结论 与 non-HDL-C 相比, 血清 apoB 与冠心病发病风险以及冠状动脉病变支数的相关性更为密切, 且血清 apoB 联合 non-HDL-C 能提高对冠心病的预测价值。

关键词 载脂蛋白 B; 非高密度脂蛋白胆固醇; 冠心病
中图分类号 R 541.4
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0259-04

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 是一种常见的心血管疾病, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势^[1]。血脂异常目前被认为是冠心病最重要的危险因素, 并与冠心病的发生发展密切相关。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol,

LDL-C) 水平与动脉粥样硬化的发生风险密切相关, 降低其水平在冠心病一二级预防中能显著减少心血管事件的发生^[2]。然而, 通过他汀类药物治疗后, LDL-C 水平达标的患者中仍然存在显著的心血管病发病风险^[3-4]。研究^[5-6]表明, 载脂蛋白 (apolipoprotein B, apoB) 和非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 对冠心病发病风险的预测价值优于 LDL-C, 但血清 apoB 联合 non-HDL-C 对冠心病的预测价值目前尚不明确。该研究通过回顾性分析患者的血脂情况及冠状动脉造影结果, 探讨血清 apoB、non-HDL-C 以及 apoB 联合 non-HDL-C 对冠心病的预测价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 入选 2013 年 1 月 ~ 2015 年 5 月于安徽医科大学第一附属医院内科连续 29 个月住院并行冠状动脉造影明确诊断的患者, 共 848 例。根据冠状动脉造影结果分为冠心病组和对照组。冠心病组 608 例, 其中男 405 例, 女 203 例, 年龄 31 ~ 88 (63.47 ± 10.34) 岁; 对照组 240 例, 其中男 131 例, 女 109 例, 年龄 23 ~ 86 (60.95 ± 9.92) 岁。排除标准: ① 曾接受过冠状动脉支架植入术或冠状动脉搭桥术者; ② 伴有周围血管疾病或栓塞者; ③ 伴有严重的肝肾功能不全、甲状腺疾病、恶性肿瘤、感染性疾病或自身免疫性疾病的患者; ④ 伴有心肌病、心肌炎及严重的心功能不全的患者; ⑤ 近 3 个月行外科手术、服用抗炎药物或激素替代治疗者; ⑥ 近 1 个月服用他汀等降脂药物的患者; ⑦ 临床资料或冠状动脉造影资料不全者。

1.2 常规血生化指标的测定 所有入选者禁食 12 h 后, 于次日清晨采集外周血 4 ml, 3 000 r/min 离心 5 min 后取血清, 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、HDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 采用比色法, 脂蛋白 a (lipoprotein a, Lpa)、载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 及 apoB 采用免疫比浊法, 所用的仪器为瑞士罗氏公司

2015-11-06 接收

基金项目: 安徽省科技攻关项目 (编号: 09010302083); 安徽省卫生厅医学科研重点项目 (编号: 2010B005)

作者单位: ¹安徽医科大学第一附属医院内科, 合肥 230022²中山大学孙逸仙纪念医院内科, 广州 510120

作者简介: 徐嘉, 女, 硕士研究生;

徐岩, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: anyi_xuyan@hotmail.com

的 ROCHE Modular DPP 全自动生化分析仪。LDL-C 水平采用 Friedewald 公式计算, non-HDL-C 水平由 TC 减去 HDL-C 获得^[7]。

1.3 冠心病的诊断标准 冠状动脉造影的结果由两位经验丰富的心导管主任医师共同判定; 主要冠状动脉(左主干、前降支、回旋支、右冠状动脉)及主要分支(如对角支、钝缘支)直径有 $\geq 50\%$ 的狭窄即可诊断为冠心病。根据冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 累计主要冠状动脉支数, 分为无病变、单支病变、双支病变和三支病变; 累计左主干者, 无论是否合并前降支或回旋支狭窄, 均记为双支病变。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验, 多组间比较用单因素方差分析, 组间两两比较用 SNK- q 检验; 计数资料以百分比表示, 采用 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析血清 apoB、non-HDL-C 与冠心病发病风险的相关性; 运用偏相关分析研究血清 apoB、non-HDL-C 与冠状动脉病变支数的相关性; 受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC) 用于评价血脂对冠心病的预测价值。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 与对照组相比, 冠心病组的性别(男)、吸烟史、饮酒史、高血压病史以及糖尿病史的比例明显增多 ($P < 0.05$)。血清 non-HDL-C、apoB、LDL-C、Lpa 以及空腹血糖(fasting blood glucose, FBP) 的水平显著增高 ($P < 0.05$)。血清 HDL-C 和 apoA-I 水平显著降低 ($P < 0.05$)。而血压以及血清 TC、TG、VLDL-C 在两组间的差异无统计学意义。见表 1。

2.2 血清 apoB、non-HDL-C 与冠心病发病风险的相关性分析 在多因素 Logistic 回归模型中, 校正相关危险因素后, 血清 apoB 和 non-HDL-C 与冠心病的发病风险呈正相关, 且血清 apoB 与冠心病发病风险的相关性 ($OR = 5.920$, 95% $CI: 2.737 \sim 12.804$, $P < 0.001$) 大于 non-HDL-C ($OR = 1.340$, 95% $CI: 1.123 \sim 1.600$, $P = 0.001$)。

2.3 血清 apoB、non-HDL-C 在不同冠状动脉病变组的变化及相关性分析 随着冠状动脉病变支数的

表 1 两组间基线指标的比较

项目	冠心病组 (n=608)	对照组 (n=240)	χ^2/t 值	P 值
男性[n(%)]	405(57.2)	131(54.58)	10.706	0.001
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	63.47 \pm 10.34	60.95 \pm 9.92	-3.238	0.001
收缩压(kPa $\bar{x} \pm s$)	18.45 \pm 2.61	18.08 \pm 2.64	-1.901	0.058
舒张压(kPa $\bar{x} \pm s$)	10.91 \pm 1.69	10.85 \pm 1.55	-0.267	0.790
吸烟史[n(%)]	188(30.9)	48(20)	10.218	0.001
饮酒史[n(%)]	127(20.9)	34(14.2)	5.054	0.025
高血压病史[n(%)]	380(62.5)	124(51.7)	8.376	0.004
糖尿病史[n(%)]	117(19.2)	28(11.7)	6.969	0.008
TC(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.67 \pm 1.07	4.52 \pm 0.97	-1.742	0.083
TG(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.81 \pm 1.17	1.61 \pm 0.94	-1.655	0.168
HDL-C(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.28 \pm 0.34	1.38 \pm 0.37	3.683	<0.001
non-HDL-C(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	3.36 \pm 0.95	3.14 \pm 0.88	-3.064	0.002
VLDL-C(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	0.64 \pm 0.40	0.59 \pm 0.35	-1.527	0.127
LDL-C(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	2.73 \pm 0.91	2.50 \pm 0.74	-3.084	0.002
apoA-I(g/L $\bar{x} \pm s$)	1.42 \pm 0.32	1.52 \pm 0.37	4.059	<0.001
apoB(g/L $\bar{x} \pm s$)	0.93 \pm 0.22	0.86 \pm 0.21	-4.119	<0.001
Lpa(mg/L $\bar{x} \pm s$)	207.37 \pm 16.56	162.82 \pm 13.07	-3.400	0.001
FBP(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	6.13 \pm 1.90	5.83 \pm 1.76	-3.125	0.002

增加, 血清 apoB 及 non-HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$); 其中三支病变组的血清 apoB 及 non-HDL-C 的水平显著高于无病变组、单支病变组及双支病变组 ($P < 0.05$); 双支病变组的血清 apoB 及 non-HDL-C 的水平显著高于无病变组及单支病变组 ($P < 0.05$)。见表 2。偏相关分析表明, 校正年龄、性别、血压、吸烟史、饮酒史、高血压病史及糖尿病史后, 血清 apoB 及 non-HDL-C 仍与冠状动脉病变支数呈显著的正相关, 且 apoB 与冠状动脉病变支数的相关性 ($r = 0.244$, $P < 0.001$) 大于 non-HDL-C ($r = 0.216$, $P < 0.001$)。

2.4 血清 apoB、non-HDL-C 对冠心病发病率的影响 分别以血清 apoB、non-HDL-C 的上四分位数 (P_{75}) 为截点分为高 apoB (apoB ≥ 1.05 g/L)、低 apoB (apoB < 1.05 g/L)、高 non-HDL-C (non-HDL-C ≥ 3.85 mmol/L) 以及低 non-HDL-C (non-HDL-C < 3.85 mmol/L)。再根据血清 apoB 及 non-HDL-C 的高低将所有研究对象分为 4 组, 通过比较显示, 高 apoB、高 non-HDL-C 组的冠心病发病率最高 ($n = 144$, 81.81%) 显著高于低 apoB、低 non-HDL-C 组 ($n = 408$, 69.03%) 及低 apoB、高 non-HDL-C 组 ($n = 38$, 55.16%) 的冠心病发病率 ($P = 0.001$, $P < 0.001$)。

表 2 不同组间血清 apoB 及 non-HDL-C 水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	无病变组 (n=258)	单支病变组 (n=305)	双支病变组 (n=153)	三支病变组 (n=132)	F 值	P 值
apoB(g/L)	0.86 \pm 0.21	0.91 \pm 0.23	0.96 \pm 0.23*#	1.02 \pm 0.29*# Δ	13.196	<0.001
non-HDL-C(mmol/L)	3.15 \pm 0.87	3.24 \pm 0.92	3.45 \pm 0.95*#	3.76 \pm 1.32*# Δ	9.787	<0.001

与无病变组比较: * $P < 0.05$; 与单支病变组比较: # $P < 0.05$; 与双支病变组比较: $\Delta P < 0.05$

2.5 评估血清 apoB、non-HDL-C 以及 apoB 联合 non-HDL-C 对冠心病的预测价值 应用 ROC 曲线评估血清 apoB、non-HDL-C 以及 apoB 联合 non-HDL-C 对冠心病的预测价值发现,血清 apoB 联合 non-HDL-C、apoB、non-HDL-C 的 ROC 曲线下面积分别为 0.691 (95% CI: 0.649 ~ 0.732, $P < 0.001$)、0.602 (95% CI: 0.562 ~ 0.645, $P = 0.006$)、0.577 (95% CI: 0.536 ~ 0.619, $P = 0.042$)。提示血清 apoB 联合 non-HDL-C 较血清 apoB、non-HDL-C 预测冠心病的价值更大 ($P < 0.05$)。

3 讨论

血脂代谢紊乱是冠心病的主要危险因素之一。血清 non-HDL-C 是除 HDL-C 以外所有的脂蛋白胆固醇的总和,血清 non-HDL-C 和 LDL-C 水平是首要的血脂管理指标,并且 non-HDL-C 优于 LDL-C^[7-8]。血清 apoB 是 VLDL、中间密度脂蛋白、LDL、小而密低密度脂蛋白等致动脉粥样硬化脂蛋白的结构蛋白,其水平可反映血循环中致动脉粥样硬化脂蛋白的总含量,已被建议纳入常规临床血脂检测^[9]。

研究^[10]显示,血清 non-HDL-C 及 apoB 对心血管事件的预测能力及在评估降脂治疗后心血管事件的残余风险方面优于 LDL-C,可用于评价降 LDL-C 治疗是否充分的更好指标,且血清 non-HDL-C、apoB 的检测不受饮食因素的影响,避免了空腹采血的弊端,增加了患者的依从性^[11-12]。本研究通过回顾性分析 848 例胸痛患者的血脂情况及冠状动脉造影结果表明,冠心病组血清 non-HDL-C 及 apoB 的水平均显著高于对照组。为了比较血清 apoB 及 non-HDL-C 对冠心病发病风险的预测效能的优劣性,本研究通过多因素 Logistic 回归分析显示,校正相关危险因素后,血清 apoB 及 non-HDL-C 均为冠心病的独立危险因素,血清 apoB 对冠心病发病风险的预测价值优于 non-HDL-C,血清 apoB 每增加 1 个单位,冠心病的发病风险即增加 5.920 倍;这与研究^[13]结果一致。本研究通过比较不同冠状动脉病变组之间的血清 apoB 及 non-HDL-C 水平显示,随着冠状动脉病变支数的增加,血清 apoB 及 non-HDL-C 水平均呈升高趋势,进一步通过偏相关分析表明,校正年龄、性别、血压、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史后,血清 apoB 及 non-HDL-C 仍与冠状动脉病变支数呈正相关,且血清 apoB 与冠状动脉病变支数的相关性更为密切。因此,血清 apoB 及 non-HDL-C 对冠状动脉病变支数的判断均有一定的价值,且血

清 apoB 对冠状动脉病变支数的判断价值可能优于 non-HDL-C。

本研究显示,高 apoB、高 non-HDL-C 组的冠心病发病率最高,明显高于低 apoB、低 non-HDL-C 组及低 apoB、高 non-HDL-C 组。为了进一步评估血清 apoB 联合 non-HDL-C 是否能提高对冠心病的预测价值,本研究通过绘制 ROC 曲线显示,血清 apoB 联合 non-HDL-C 诊断冠心病的 ROC 曲线下面积大于血清 apoB 及 non-HDL-C。因此,联合检测血清 apoB 及 non-HDL-C 能提高对冠心病的预测能力。Pan et al^[14]通过对 826 例患者血脂水平及冠状动脉造影结果进行比较后证实,血清 apoB/apoA-I 比值联合 non-HDL-C 对冠心病的预测能力优于单个指标。

综上所述,与 non-HDL-C 相比,血清 apoB 与冠心病发病风险以及冠状动脉病变支数的相关性更为密切,且血清 apoB 联合 non-HDL-C 能提高对冠心病的预测价值。

参考文献

- [1] Pranavchand R, Reddy B M. Current status of understanding of the genetic etiology of coronary heart disease [J]. *J Postgrad Med*, 2013, 59(1): 30-41.
- [2] Yun K H, Jeong M H, Oh S K, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 137(3): 246-51.
- [3] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-90.
- [4] Halcox J P, Tubach F, Lopez-Garcia E, et al. Low rates of both lipid-lowering therapy use and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in individuals at high-risk for cardiovascular disease across Europe [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0115270.
- [5] Pischon T, Girman C J, Sacks F M, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men [J]. *Circulation*, 2005, 112(22): 3375-83.
- [6] Ridker P M, Rifai N, Cook N R, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women [J]. *JAMA*, 2005, 294(3): 326-33.
- [7] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-97.

- [8] Jacobson T A , Ito M K , Maki K C , et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-executive summary [J]. *J Clin Lipidol* , 2014 , 8 (5) : 473 – 88.
- [9] Genest J , McPherson R , Frohlich J , et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations [J]. *Can J Cardiol* , 2009 , 25 (10) : 567 – 79.
- [10] Kastelein J J , van der Steeg W A , Holme I , et al. Lipids , apolipoproteins , and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment [J]. *Circulation* , 2008 , 117(23) : 3002 – 9.
- [11] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation , Reiner Z , Catapano A L , 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 – 818.
- [12] Contois J H , McConnell J P , Sethi A A , et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices [J]. *Clin Chem* , 2009 , 55(3) : 407 – 19.
- [13] Sniderman A D , Williams K , Contois J H , et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol , non-high-density lipoprotein cholesterol , and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011 4(3) : 337 – 45.
- [14] Pan L , Lu G , Chen Z. Combined use of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and non-high-density lipoprotein cholesterol before routine clinical lipid measurement in predicting coronary heart disease [J]. *Coron Artery Dis* , 2014 , 25(5) : 433 – 8.

The value of serum apolipoprotein B combined with non-high density lipoprotein cholesterol in predicting coronary heart disease

Xu Jia¹ , Xu Yan¹ , Zhang Jianhua² , et al

(¹Dept of Cardiology , The First Affiliated of Anhui Medical University , Hefei 230022; ²Dept of Cardiology , Sun Yat-Sen Memorial Hospital , Sun Yat-Sen University , Guangzhou 510120)

Abstract Objective To evaluate the value of serum apolipoprotein B(apoB) combined with non-high density lipoprotein cholesterol(non-HDL-C) in predicting coronary heart disease(CHD) . **Methods** A total of 848 patients were enrolled and classified into CHD group(608 cases) and normal group (240 cases) according to the results of coronary angiography. Fasting serum lipid and blood glucose were estimated in all patients. Serum non-HDL-C was calculated by subtracting high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) from total cholesterol(TC) . Multivariate logistic regression was applied to estimate the association of serum apoB and non-HDL-C with the risk of CHD. Partial correlation analysis was used to analyze the correlation of serum apoB and non-HDL-C with the number of impaired coronary artery branches. Receiver operating characteristics(ROC) curve analysis was used to assess the value of serum apoB , non-HDL-C and the combined use of apoB with non-HDL-C in predicting CHD. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that serum apoB and non-HDL-C were independent risk factors of CHD. In addition , the association with an increasing risk of CHD was much stronger for apoB(*OR* = 5. 920 , 95% *CI*: 2. 737 ~ 12. 804) than for non-HDL-C(*OR* = 1. 340 , 95% *CI*: 1. 123 ~ 1. 600) . After adjustment for related factors , the correlation with the number of impaired coronary artery branches was stronger for serum apoB (*r* = 0. 244 , *P* < 0. 001) than for non-HDL-C(*r* = 0. 216 , *P* < 0. 001) . Individuals with combined high levels of serum apoB with non-HDL-C had the highest risk of CHD(*n* = 144 , 81. 81%) . The area under ROC curve of diagnosing CHD for serum apoB , non-HDL-C and the combined use of serum apoB with non-HDL-C were 0. 602 , 0. 577 , 0. 691 respectively , which indicated that the combined use of serum apoB and non-HDL-C was significantly better predictor than serum apoB and non-HDL-C(*P* < 0. 05) . **Conclusion** Compared with non-HDL-C , serum apoB is stronger not only in the association with an increasing risk of CHD , but also in the correlation with the number of impaired coronary artery branches. The combination of serum apoB with non-HDL-C has even greater value than serum apoB or non-HDL-C in prediction of CHD.

Key words apolipoprotein B; non-high density lipoprotein cholesterol; coronary heart disease