

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002445

载脂蛋白 A I 对肺栓塞患者预后的影响

姚 宇, 梁玉灵, 王文军

(西南医科大学附属医院呼吸与危重症医学二科, 泸州 646000)

【摘要】目的:探讨入院时载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, apoA I) 水平对肺栓塞(pulmonary embolism, PE)患者预后的影响。**方法:**回顾性收集 2013 年 8 月 1 日至 2019 年 8 月 15 日于西南医科大学附属医院住院并首诊为 PE 的患者 161 例。运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算 apoA I 预测全因死亡的最适截断值, 根据其结果分为高水平组和低水平组。以入院时间为起始点, 2019 年 9 月 15 日为随访截止时间, 研究截点事件为全因死亡。采用 Kaplan-Meier 分析法描绘生存曲线及使用 log-rank 检验比较 2 条生存曲线, 应用单因素及多因素 Cox 回归模型分析 apoA I 等对 PE 患者预后的影响。**结果:**患者随访期间死亡 39 例, 病死率 24.22%。ROC 曲线计算 apoA I 最佳截断值为 0.965 g/L, 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.716, 95%CI=0.616~0.815。高水平组(≥ 0.965 g/L, 112 例)、低水平组(< 0.965 g/L, 49 例)患者分别死亡 15 例、24 例。高水平组 PE 患者病死率约为 13.39%, 低水平组病死率为 48.98%。使用单因素 Cox 分析, 对 PE 患者预后有意义的指标包括年龄、危险分层、TC、恶性肿瘤史、使用他汀类药物、apoA I 水平($P<0.2$)。多因素 Cox 回归模型分析显示影响 PE 预后的独立因素为年龄($P=0.001$)、使用他汀类药物($P=0.003$)、恶性肿瘤史($P=0.001$)、apoA I 水平($P=0.004$)。apoA I < 0.965 g/L 对 PE 患者预后有一定预测价值。Log-rank 检验显示, 低水平组 apoA I 生存率明显低于高水平组, 差异有统计学意义($P=0.000$)。**结论:**入院时 apoA I 的降低与 PE 患者死亡风险增加有关, 能够预测其预后。

【关键词】肺栓塞; 载脂蛋白 A I; 预后**【中图分类号】**R563.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-12-11

Influence of apoA I on prognosis of patients with pulmonary embolism

Yao Yu, Liang Yuling, Wang Wenjun

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine Section II, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the influence of apolipoprotein A I (apoA I) at admission on the prognosis of patients with pulmonary embolism(PE). **Methods:** A total of 161 patients who were hospitalized with initial diagnosis of PE in our hospital from August 1, 2013 to August 15, 2019 were retrospectively screened. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to calculate the optimal cut-off value of apoA I and patients were divided respectively into 2 groups which contained the low level group and the high level group. Follow-up was started with the admission time, and the deadline was September 15, 2019. The end-event was all-cause death. Kaplan-Meier method was applied to draw the survival curves and log-rank test was used to compare two curves. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression model analysis was used to analyze variables included apoA I which potentially influenced the prognosis. **Results:** During the follow-up period, 39 patients died by all-cause, with fatality rate of 24.22%. The optimal cut-off of ROC was 0.965 g/L and the area under the curve(AUC) was 0.716(95%CI=0.616-0.815). The cases of dead patients in the high level apoA I group(≥ 0.965 g/L, $n=112$), and low level apoA I group(< 0.965 g/L, $n=49$) were 15 and 24, respectively. The fatality rate of patients in the low level group was 48.98% and in the high level group was 13.39%. Univariate Cox proportional hazards regression model analysis showed that age, total cholesterol, malignant tumor, the use of statins and the level of apoA I had significance to prognosis of patients($P<0.2$). Multivariate Cox proportional hazards regression model analysis concluded that age($P=0.001$), the use of statins($P=0.003$), malignant tumor($P=0.001$) and level of apoA I ($P=0.004$) were independent factors influencing PE prognosis, indicating that apoA I < 0.965 g/L was of predictive value to the prognosis of patients with PE. Log-rank test indicated that survival rate in the low level group was significantly lower than that in the high level group, with statistically significant

作者介绍: 姚 宇, Email: 632904317@qq.com,

研究方向: 肺栓塞。

通信作者: 王文军, Email: 438085505@qq.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20200416.0858.006.html>
(2020-04-16)difference($P=0.000$). **Conclusion:** The decrease of apoA I level detected in admission is related with the increase of mortality risk, which can predict the prognosis of patients with PE.**【Key words】**pulmonary embolism; apolipoprotein A I; prognosis

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是主要由静脉血栓堵塞肺动脉主干或分支而引起肺循环功能障碍的疾病。肺栓塞在全球范围内的发病率很高,我国近年来住院患者发病例数增加了数十倍,目前 30 d 内病死率为 4.9%~6.6%,1 年内复发率为 7.2%^[1]。血脂中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等的异常升高通常被认为是动脉粥样硬化的重要危险因素,LDL 被认为有促血栓形成的作用。而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)则具有抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化的作用,它的降低也被认为是动脉粥样硬化的原因之一^[2]。目前认为,PE 与动脉粥样硬化性疾病有共同的危险因素,包括高胆固醇血症、HDL 降低等^[3]。许多报道证实 HDL 能预测冠心病预后,且有国外研究证实 HDL 降低增加 PE 患者发生 30 d 内预后不良的风险^[4],HDL 和载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, apoA I) 的升高能够降低特发性静脉血栓栓塞症复发的风险^[5]。有研究报道,apoA I 相关比值与冠心病预后也有关^[6]。但 apoA I 的变化能否对 PE 患者预后产生影响尚鲜有报道。本研究回顾性收集 PE 患者入院时的 apoA I 水平及临床资料,随访全因死亡结局,初步探讨 apoA I 对 PE 患者预后的影响。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

回顾性收集 2013 年 8 月 1 日至 2019 年 8 月 15 日于西南医科大学附属医院住院并首次诊断为 PE 患者的病历资料,纳入标准:符合 2010 年中华医学会心血管病学分会肺血管病学组颁布的《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》中关于急性肺血栓栓塞的诊断标准^[7],并且年龄在 18 岁及以上。PE 危险分层使用 2018 年中华医学会颁布的《肺血栓栓塞症诊治及预防指南》划分标准^[8]。排除标准:①入院前使用任何调脂药物;②妊娠;③原发的肝肾疾病(如肾病综合征等);④严重的肾功能不全;⑤未予以推荐的治疗方案(抗凝、溶栓、下腔静脉滤器置入);⑥整个抗凝疗程为小于 3 个月(在 3 个月内发生截点事件者除外);⑦资料不完整。

1.2 一般资料

收集所有纳入患者的病历资料,主要包括入院时年龄、性别、血压、入院基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、脑血管疾病、恶性肿瘤、近 3 个月内手术史、心房颤动、自身免疫系统疾病)、入院后首次使用他汀类药物(>1 个月)、心肌损伤标记物、B 型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)

或氮末端-前脑钠肽(N-terminal pro-B-type brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心脏彩超,以及甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、apoA I、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB)水平(入院 24 h 内抽血检测)。

1.3 分组

由受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算 apoA I 影响预后的最适截断值,根据其结果分为高水平组(≥ 0.965 g/L, 112 例)和低水平组(< 0.965 g/L, 49 例)。

1.4 随访

符合纳入标准的患者共 193 例,所有患者进行电话或门诊随访,随访起点为入院当日,随访截止时间为 2019 年 9 月 15 日,平均随访时间 21 个月,结局事件为全因死亡。最终本研究纳入患者 161 例,失访 32 例,发生结局 39 例。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,运用 ROC 曲线计算 apoA I 影响预后的最适截断值,根据其结果分为 2 组。计量资料及等级资料用 Mann-Whitney 或 Kruskal-Wallis H 检验进行比较。计数资料用卡方检验进行比较。首先使用单因素 Cox 回归模型分析对 PE 患者预后的影响因素,所有变量均检测比例风险假定,将 $P < 0.2$ 的因素及临床有意义的因素纳入多因素 Cox 回归模型分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。运用 Kaplan-Meier 分析法描绘生存曲线,log-rank 检验两两比较生存曲线。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 apoA I ROC 曲线分析

根据 apoA I 水平及 PE 患者全因死亡绘制 ROC 曲线,apoA I 预测 PE 患者全因死亡的最佳截断值为 0.965 g/L(最大约登指数为 0.41),曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.702,敏感度为 0.618,特异度为 0.780(95%CI=0.599~0.805, $P < 0.001$)(图 1)。

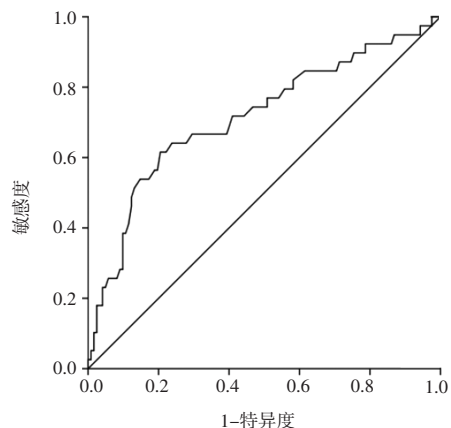


图 1 apoA I 预测 PE 患者发生全因死亡的 ROC 曲线

2.2 纳入患者临床特征比较

不同 apoA I 水平分组的患者入院时年龄、自身免疫性疾病、3 个月内手术、房颤、糖尿病、冠心病、脑血管病、恶性肿瘤、危险分层、TG 水平差异均无统计学意义 ($P=0.691, P=0.593, P=0.164, P=0.164, P=0.548, P=0.175, P=0.674, P=0.671, P=0.088, P=0.06$)。apoA I 高水平组的患者女性比例、使用他汀类药物比例、患高血压比例、TC 水平、apoB 水平明显高于低水平组, 差异均有统计学意义 ($P=0.016, P=0.012, P=0.042, P=0.000, P=0.001$) (表 1、表 2)。

2.3 apoA I 对 PE 患者预后影响的多因素 Cox 比例风险回归模型

PE 患者随访期间, 死亡 39 例 (24.22%)。高水平组 PE 患者病死率约为 13.39%, 低水平组病死率为 48.98%。以 PE 患

者随访时间内死亡与否作为因变量 (赋值: 1=死亡, 0=生存), 以入院时年龄、性别 (赋值: 1=男, 2=女)、入院基础疾病及使用他汀类药物 (赋值: 1=有, 2=无)、危险分层 (赋值: 1=低危, 2=中低危, 3=中高危, 4=高危)、TG 水平、TC 水平、apoA I 水平及 apoB 水平分别为自变量, 进行单因素 Cox 回归模型分析, 各变量间不存在共线性, 均满足 PH 假定, 以 $P<0.2$ 为变量筛选标准并参考变量临床意义, 将年龄、恶性肿瘤、危险分层、使用他汀类药物、TC 水平、apoA I 水平纳入多因素 Cox 回归模型分析, 结果示年龄、使用他汀类药物、apoA I 水平、恶性肿瘤为影响 PE 患者预后不良的独立因素 (表 3)。

2.4 不同 apoA I 水平分组的患者患病生存率比较

Log-rank 检验显示, 低水平组生存率明显低于高水平组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=28.936, P=0.000$) (图 2)。

表 1 apoA I 分组患者临床特征比较 ($\bar{x} \pm s; n, \%$)

	高水平组 ($n=112$)	低水平组 ($n=49$)	χ^2/Z 值	P 值
性别 (男/女)	50/62	32/17	5.824	0.016
年龄/年	64.46 $\pm$ 12.89	65.99 $\pm$ 13.29	-0.397 ^a	0.691
自免病	4 (3.57)	2 (4.08)	0.025	0.593
手术	21 (18.75)	14 (28.57)	1.933	0.164
房颤	10 (8.93)	3 (6.12)	0.362	0.548
使用他汀类药物	56 (50.00)	14 (28.57)	6.369	0.012
高血压	41 (36.61)	10 (20.41)	4.133	0.042
糖尿病	21 (18.75)	5 (10.20)	1.839	0.175
冠心病	31 (27.68)	12 (24.49)	0.177	0.674
脑血管病	19 (16.96)	7 (14.29)	0.181	0.671
恶性肿瘤	10 (8.93)	9 (18.37)	2.918	0.088
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.61 $\pm$ 0.07	1.53 $\pm$ 0.12	-1.023 ^a	0.306
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.66 $\pm$ 0.12	3.59 $\pm$ 0.16	-5.173 ^a	0.000
apoB/(g·L ⁻¹)	1.01 $\pm$ 0.03	0.88 $\pm$ 0.06	-3.267 ^a	0.001

注: a 为 Z 值

表 2 apoA I 分组患者危险分层 ($n, \%$)

组别	低危	中低危	中高危	高危
高水平组 ($n=112$)	34 (30.36)	38 (33.93)	23 (20.54)	17 (15.18)
低水平组 ($n=49$)	14 (28.57)	6 (12.24)	16 (32.65)	13 (26.53)
Z 值	3.25			
P 值	0.06			

表 3 PE 患者预后的多因素 Cox 回归

变量	β 值	Wald χ^2	HR	P 值	95%CI
年龄	0.550	10.394	1.057	0.001	1.002 ~ 1.093
恶性肿瘤	1.309	11.236	3.701	0.001	1.722 ~ 7.955
危险分层	0.260	2.844	1.297	0.092	0.959 ~ 1.754
使用他汀药物	-0.735	8.798	0.337	0.003	0.164 ~ 0.691
TC 水平	0.039	0.069	1.040	0.792	0.779 ~ 1.387
apoA I 水平	-1.579	8.098	0.190	0.004	0.060 ~ 0.596

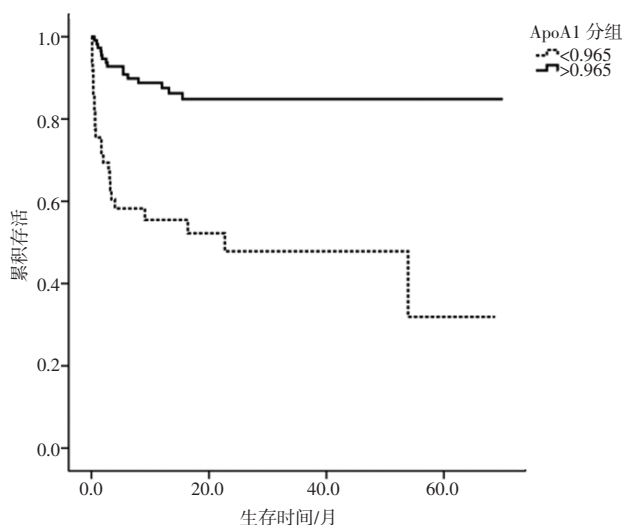


图2 不同 apoA I 水平 PE 患者生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

PE是呼吸内科的危急重症,随着近年来诊治技术的不断提高,病死率较以往下降,但是仍然有相当一部分患者在住院期间及出院后死亡,并且通常需要较长的住院时间、较高的住院费用^[8]。因此,寻找影响 PE 预后的指标显得极为重要。

Reddy VS 等^[9]发现 HDL、LDL 降低与急性心肌梗死住院期间死亡率增加有关,这一矛盾现象被命名为“脂质悖论”。Karatas MB 等^[4]研究显示,LDL、TG、TC 降低与 PE 患者短期(30 d 内)死亡有关,考虑 PE 也可能存在这一矛盾现象。本研究显示,与 apoA I 高水平组相比,低水平组 TC、TG、apoB 水平均低于高水平组,其中 TC、apoB 差异有统计学意义,而且该组患者病死率更高,预后更差。考虑与“脂质悖论”有关,即机体应激使血脂消耗增加、合成减少^[9]。与 Karatas MB 等^[4]研究不同的是,本研究多因素分析显示 TC、TG、apoB 对 PE 患者预后无影响。分析其原因,考虑预后不良患者发病前上述血脂水平较高,而发病后应激引起血脂下降抵消其水平,并且本研究随访时间较长,平均随访时间为 21 个月。

在调整了年龄、恶性肿瘤等多个因素后,本研究结果显示 apoA I 升高是 PE 患者预后的独立保护因素,apoA I 降低的 PE 患者死亡风险增加。ROC

分析显示 apoA I ≤ 0.965 g/L 对 PE 患者全因死亡有较高的预测价值(AUC=0.702)。奥地利学者 Eichinger S 等^[5]报道高水平的 HDL、apoA I 能降低静脉血栓栓塞症的复发率,该研究纳入 772 例首诊的特发性静脉血栓栓塞患者(其中 428 例为 PE 患者),平均随访 48 个月,结果显示 apoA I < 1.07 mg/mL 的患者 4 年复发率明显高于 apoA I > 1.3 mg/mL 的患者,而在调整年龄、性别等因素后 apoB 各组与 PE 复发率未见显著差异。该实验结果与本实验结果相近。本研究显示发病后使用他汀类药物能改善 PE 患者预后,与 Siniscalchi C 等^[10]研究结果一致,考虑与他汀类药物的调脂、抗炎等作用有关。

apoA I 是 HDL 的主要结构蛋白,在外周组织中作为受体与游离胆固醇、磷脂相结合,增强 HDL 对胆固醇的摄取作用;作为辅助卵磷脂胆固醇酰转移酶的激活因子参与胆固醇的酯化;在肝脏中与 B 族 I 型清道夫受体结合,将 HDL 中的胆固醇逆转运至肝脏中代谢^[11]。PE 患者 TC 水平升高,导致内皮细胞受损、促进血小板和凝血因子活化、增加血液黏度,从而引起血栓的形成^[12]。Suematsu Y 等^[13]发现 apoA I 及其模拟肽能减轻内皮细胞和 LDL 的致炎作用,HDL 可阻碍炎症细胞间的接触,进而抑制其活化及相关炎症因子的分泌。并且 apoA I 可促进巨噬细胞向抗炎型巨噬细胞转换,而间接抑制炎症型巨噬细胞分泌白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子^[14]。PE 的发生发展过程中伴随大量炎症细胞生成及炎症因子释放,PE 患者血清中 IL-6、TNF- α 等明显升高,这些炎症因子诱导血浆血友病性因子生成,白细胞介素促进基质金属蛋白酶、急性期反应蛋白产生,导致抗凝纤溶失调而引起血栓的形成^[15-16]。Umemoto T 等^[17]发现 apoA I 能抑制活性氧的生成。PE 可引起氧化应激,动物实验证实氧化应激产生超氧化物将会导致肺动脉高压形成、内皮功能障碍^[18]。因此,apoA I 可能通过降胆固醇、抗炎、抗氧化等作用改善 PE 预后。但 PE 病理生理机制复杂,apoA I 改善 PE 预后的具体机制需要进一步研究以阐明。

综上所述,本研究证实 apoA I 能够影响 PE 患者预后。因此,在临床工作中,常规检测 apoA I 水平能为评估 PE 患者预后提供一种简单经济的手段,并且为 PE 患者常规使用他汀类药物改善预后提供一定依据。本研究仍有一定局限性,首先是纳入样本量较少,采用全因死亡作为终点事件,未对死亡原因进行详细分层。但本研究质量控制严格,实验人员均经过良好培训,病例纳入标准严格。并且本研究首次提出 apoA I 与 PE 患者预后的关系,因此仍具有一定的研究价值。今后需要更大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证本研究结果。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺血栓栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会 PE 与肺血管病工作委员会,全国肺血栓栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- [2] Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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.
- [3] Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: a PRISMA-compliant systemic review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(32): e4495.
- [4] Karatas MB, Güngör B, İpek G, et al. Association of serum cholesterol levels with short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism[J]. Heart Lung Circ, 2016, 25(4): 365-370.
- [5] Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism[J]. Circulation, 2007, 115(12): 1609-1614.
- [6] 王晓旭, 徐 丹. apoB/apoA1 比值与冠心病患者冠脉病变及预后相关性的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(8): 1041-1046.
- [7] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志 2010, 49(1): 74-81.
- [8] 王俊峰, 杨 莉, 吴静静, 等. 我国肺栓塞患者直接医疗费用及影响因素分析——基于 2014 年全国城镇医疗保险抽样数据[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3122-3127.
- [9] Reddy VS, Bui QT, Jacobs JR, et al. Relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol and in-hospital mortality following acute myocardial infarction (the lipid paradox)[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(5): 557-562.
- [10] Siniscalchi C, Quintavalla R, Rocci A, et al. Statin and all-cause mortality in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Data from the RIETE registry[J]. Eur J Intern Med, 2019, 68: 30-35.
- [11] 谢利莹, 罗雪珍, 陈晓军. 载脂蛋白 A-I 的抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(20): 1045-1048.
- [12] Poredos P, Jezovnik MK. Dyslipidemia, statins, and venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(8): 897-902.
- [13] Suematsu Y, Kawachi E, Idemoto Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of an improved apolipoprotein A-I mimetic peptide[J]. Int J Cardiol, 2019, 297: 111-117.
- [14] Iqbal AJ, Barrett TJ, Taylor L, et al. Acute exposure to apolipoprotein A1 inhibits macrophage chemotaxis *in vitro* and monocyte recruitment *in vivo*[J]. ELife, 2016, 5: e15190.
- [15] Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism[J]. Front Pediatr, 2018, 6: 142.
- [16] Halici B, Sarinc Ulasli S, Günay E, et al. Assessment of inflammatory biomarkers and oxidative stress in pulmonary thromboembolism: follow-up results[J]. Inflammation, 2014, 37(4): 1186-1190.
- [17] Umemoto T, Han CY, Mitra P, et al. Apolipoprotein AI and high-density lipoprotein have anti-inflammatory effects on adipocytes via cholesterol transporters: ATP-binding cassette A-1, ATP-binding cassette G-1, and scavenger receptor B-1[J]. Circ Res, 2013, 112(10): 1345-1354.
- [18] Brandt M, Giokoglu E, Garlapati V, et al. Pulmonary arterial hypertension and endothelial dysfunction is linked to NADPH oxidase-derived superoxide formation in venous thrombosis and pulmonary embolism in mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 1860513.

(责任编辑: 张学颖)