

心脑血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001810

apoB/apoA1 比值与冠心病患者冠脉病变及预后相关性的研究

王晓旭, 徐 丹

(重庆医科大学附属第一医院第一分院心内科, 重庆 400015)

【摘要】目的:探讨载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 (apoB/apoA1) 比值与冠心病患者冠脉病变程度及预后的相关性。**方法:**回顾分析我院 2014 至 2016 年间 512 例疑似冠心病患者, 根据冠脉造影结果分为冠心病组 ($n=381$) 和对照组 ($n=131$), Gensini 积分 (Gensini score, GS) 评估冠脉病变程度, 比较 2 组间临床特征, 分析冠心病组血脂与 GS 的相关性, 并随访 1 年内主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生率。**结果:**①冠心病组 apoB/apoA1 比值水平 0.65 (0.53~0.83) 较对照组 0.53 (0.41~0.67) 明显升高 ($P=0.000$)。②二分类 logistic 回归结果示 apoB/apoA1 是冠心病的独立危险因素 ($OR=46.810$, $P=0.000$)。③各血脂指标 ROC 曲线分析示 apoB/apoA1 的曲线下面积最大 ($AUC=0.698$, $P=0.000$)。④冠心病组患者 apoB/apoA1 水平随 GS 增加而升高 ($P=0.000$), 其与 GS 相关性较余血脂指标强。⑤冠心病组高水平 apoB/apoA1 (>0.65) 患者 1 年内 MACE 发生率升高 ($P=0.008$)。**结论:**apoB/apoA1 比值是冠心病的独立危险因素, 与冠心病患者冠脉病变程度及预后密切相关。

【关键词】冠心病; apoB/apoA1 比值; 动脉粥样硬化; 危险因素; 预后

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-12-06

Correlation between the apoB/apoA1 ratio and the severity of coronary artery lesions and prognosis in patients with coronary heart disease

Wang Xiaoxu, Xu Dan

(Department of Cardiovascular Diseases, the First Branch,
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between the apoB/apoA1 ratio and the severity of coronary artery lesions and prognosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** A retrospective study was conducted in 512 hospitalized patients who were suspected CHD from 2014 to 2016. According to coronary angiography, all patients were divided into CHD group ($n=381$) and control group ($n=131$). Gensini score (GS) was used to assess the severity of coronary artery lesions. The clinical features of the two groups were compared. The features of lipid indices in CHD group and its correlation with GS were analyzed. The incidence of the major adverse cardiovascular events (MACE) followed up for one year was also analyzed. **Results:** ①The level of apoB/apoA1 0.65 (0.53 to 0.83) in CHD group was significantly increased than the level of apoB/apoA1 0.53 (0.41 to 0.67) in control group ($P=0.000$). ②Only the apoB/ApoA1 ratio in lipid indices remained significantly associated with CHD according to binary logistic regression analysis after multivariable adjustment ($OR=46.810$, $P=0.000$). ③Area under the ROC curves of the apoB/apoA1 ratio for predicting CHD was 0.698 ($P=0.000$), which was the highest among other lipid indices. ④The level of apoB/ApoA1 was continually rising with GS increased ($P=0.000$). The apoB/apoA1 ratio showed the strongest correlation with GS among other lipid indices. ⑤The patients of CHD group with a higher level of apoB/apoA1 (>0.65) had a higher incidence of MACE in 1 year ($P=0.008$). **Conclusion:** The apoB/apoA1 ratio is an independent risk factor for predicting CHD, and it also has a close relationship with the severity of coronary artery lesions and prognosis for CHD.

【Key words】coronary heart disease; the apoB/apoA1 ratio; atherosclerosis; risk factor; prognosis

中国人群近 30 年来血脂水平逐渐升高, 在 2012 年中国成人血脂异常患病率高达 40.40%, 主要表现

作者介绍: 王晓旭, Email: ziyaw2012@sina.cn,

研究方向: 冠心病的诊断与治疗。

通信作者: 徐 丹, Email: xudanmail2009070@sina.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180704.1016.016.html>

(2018-07-05)

为总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-c) 升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-c) 降低^[1]。血脂异常是动脉粥样硬化的重要危险因素, 将导致我国未来动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerosis cardiovascular disease, AS-

CVD)患病率明显增加^[2]。冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)简称冠心病,是指冠状动脉发生粥样硬化使管腔狭窄、痉挛、阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,具有较高的发病率及死亡率,严重危害人类健康。在 2016 年中国成人血脂异常防治指南中指出冠心病降脂治疗目前以 LDL-c 为首要治疗靶点,而非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein-cholesterol, non-HDL-c)作为次要治疗靶点。致动脉粥样硬化性脂蛋白家族包括极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)]及 LDL 在内, apoB 是致动脉粥样硬化性脂蛋白中的主要载脂蛋白,研究发现 apoB 在心血管疾病风险评估方面可能优于 LDL-c、non-HDL-c^[3]。另外 apoA1 是 HDL-c 的主要载脂蛋白,2016 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会血脂异常管理指南中指出可以考虑致动脉粥样硬化性脂蛋白与 apoA1 或 HDL-c 的比值(如 apoB/apoA1、non-HDL-c/HDL-c)用于对 ASCVD 风险评估^[4]。而在针对中国汉族人群的研究发现 apoB/apoA1 可作为冠心病风险的预测指标^[5-6],但是否为冠心病的独立危险因素仍存在争议^[7],而且其与 LDL-c、non-HDL-c、apoB、non-HDL-c/HDL-c 等血脂指标相比预测价值尚不明确,另外 apoB/apoA1 对冠心病患者近期预后的影响也少有报道。本文旨在研究 apoB/apoA1 对冠心病风险预测价值及其与冠脉病变严重程度及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选取从 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 31 日期间在重庆医科大学附属第一医院心血管内科因首次胸闷或胸痛住院的 512 例患者。纳入标准:①入院后完善选择性冠状动脉造影检查;②临床资料齐全,入院当天及第 2 天有完整的肝肾功等生化检查;③未服用降脂药物或规律服用他汀类降脂药物至少 3 个月。排除标准:①合并严重感染或处在急性感染恢复期;②存在严重肝、肾功能不全;③存在恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病;④存在先天性心脏病、心肌病、主动脉夹层;⑤既往曾行经皮冠脉介入或冠脉搭桥治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集与冠脉造影及分组 收集入选患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量、血压等冠心病相关危险因素,

实验室检查包括血常规、肝功、肾功、血脂、空腹血糖等。患者冠脉造影由心内科导管室专业医生操作,依据经验选取桡动脉或股动脉路径,送入导管分别行左、右冠脉造影,再对左主干、前降支、回旋支、右冠等冠脉血管及其主要分支的狭窄程度进行评价。心绞痛属于冠心病最常见临床表现,由暂时性心肌缺血引起,通常见于至少 1 支冠状动脉或其主要分支狭窄直径大于 50%以上患者^[8],且血管狭窄程度大于 50%考虑为显著病变^[9]。同时根据 1979 年 WHO 冠心病的诊断标准,至少 1 支冠状动脉或其主要分支内径狭窄 $\geq 50\%$ 的患者诊断为冠心病,纳入冠心病组;其余冠脉造影阴性及病变狭窄 $< 50\%$ 的患者纳入对照组。

1.2.2 冠脉病变评估 依据患者冠脉造影结果按照 2001 年美国心脏病学会所规定的 GS 积分评估冠脉病变严重程度。以每支血管的最狭窄处计分,冠脉血管直径狭窄 $\leq 25\%$ 计 1.0 分,26%~50%计 2.0 分,51%~75%计 4.0 分,76%~90%计 8.0 分,91%~99%计 16.0 分,闭塞病变计 32.0 分。不同冠脉病变分支将乘以其相对应的系数:①左主干病变 $\times 5.0$;②左前降支病变:近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段 $\times 1.0$,第一对角支 $\times 1.0$,第二对角支 $\times 0.5$;③左回旋支病变:近段 $\times 2.5$,中段 $\times 1.5$,远段和后降支 $\times 1.0$,后侧支 $\times 0.5$;④右冠状动脉病变:近、中、远段及后降支均 $\times 1.0$;积分之和即为 Gensini 积分。

1.2.3 随访流程 冠心病组患者出院后均规律进行抗血小板、降脂及控制血压、血糖等冠心病二级预防治疗,电话随访冠心病组患者在院外的病情变化及再入院情况,随访时间为 1 年。以患者 1 年内发生的 MACE 为终点事件;其中包括新发心肌缺血/梗死、新发心力衰竭、卒中以及心源性死亡。

1.3 统计学分析

本研究所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的连续变量采用中位数及四分位间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料采用频数(百分比)表示。计数资料采用卡方检验;2 组连续变量采用独立样本 t 检验或非参数 Wilcoxon 秩和检验;3 组连续变量采用单因素方差分析或非参数 Kruskal-wallis H 多组秩和检验。以有无冠心病进行受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析及二分类 logistic 回归;二分类 logistic 回归采用逐步向前法建立回归模型;2 组非正态连续变量采用 Spearman 相关分析计算相关系数。所有统计均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组临床基线资料比较

本研究共纳入疑似冠心病患者 512 人,其中对照组 131 人、冠心病组 381 人(表 1)。冠心病组 GS 积分 24.0(11.0~59.5)明显高于对照组 GS 积分 3(2.5~4.5)($P=0.000$)。冠心病组人群构成中男性、吸烟、糖尿病患者比例增多,收缩压明显

表 1 冠心病组与对照组临床基线资料的比较

基本资料	对照组 (n=131)	冠心病组 (n=381)	检验统计量	P 值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	64 (60, 71)	66 (60, 74)	-1.259 ^a	0.208
男性 (n, %)	73 (55.7)	263 (69.0)	7.070 ^b	0.008
吸烟史 (n, %)	55 (42.0)	199 (52.2)	4.094 ^b	0.043
高血压 (n, %)	77 (58.8)	251 (65.9)	1.838 ^b	0.175
糖尿病史 (n, %)	28 (21.4)	123 (32.3)	5.067 ^b	0.024
体质指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.12 $\pm$ 2.82	24.31 $\pm$ 2.94	-0.647 ^c	0.518
空腹血糖[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.6 (5.1, 6.0)	5.7 (5.0, 6.8)	1.840 ^a	0.002
收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.38 $\pm$ 21.17	138.64 $\pm$ 20.84	-2.010 ^c	0.045
舒张压[mmHg, $M(P_{25}, P_{75})$]	75 (68, 83)	76 (69, 86)	-1.265 ^a	0.206
血肌酐[μ mol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	67 (59, 82)	70 (59, 84)	-0.634 ^a	0.526
谷丙转氨酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	18 (13, 26)	21 (14, 34)	-2.629 ^a	0.009
谷草转氨酶[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	19 (16, 25)	20 (17, 29)	-1.719 ^a	0.086
白蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	41 (39, 43)	40 (38, 43)	-1.589 ^a	0.112
D-二聚体[μ g/dL, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.22 (0.15, 0.40)	0.37 (0.18, 0.75)	-5.069 ^a	0.000
纤维蛋白原[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.62 (2.26, 3.03)	2.83 (2.40, 3.43)	-3.241 ^a	0.001
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.08 (3.37, 4.61)	4.24 (3.51, 4.93)	-2.192 ^a	0.028
HDL-c[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.21 (0.96, 1.49)	1.11 (0.93, 1.33)	-2.459 ^a	0.014
LDL-c[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.49 (1.90, 3.02)	2.65 (2.03, 3.27)	-2.171 ^a	0.030
Non-HDL-c[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.75 (2.12, 3.38)	3.03 (2.42, 3.79)	-3.039 ^a	0.002
apoA1 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.35 $\pm$ 0.28	1.29 $\pm$ 0.26	2.071 ^c	0.039
ApoB[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.69 (0.52, 0.87)	0.83 (0.68, 1.04)	-6.098 ^a	0.000
Lp(a) [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	117 (49, 301)	168 (65, 384)	-2.671 ^a	0.008
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.17 (0.93, 1.72)	1.40 (1.00, 1.97)	-3.034 ^a	0.002
apoB/apoA1 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.53 (0.41, 0.67)	0.65 (0.53, 0.83)	-6.825 ^a	0.000
NonHDL-c/HDL-c [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.34 (1.67, 3.00)	2.67 (2.08, 3.49)	-3.772 ^a	0.000
GS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.00 (2.50, 4.50)	24.00 (11.00, 59.50)	-17.090 ^a	0.000

注: a, 非参数检验计算 Z 值; b: χ^2 值; c: t 值

升高 (均 $P < 0.05$)。实验室检查中冠心病组的空腹血糖、谷丙转氨酶、纤维蛋白原、D-二聚体均高于对照组 (均 $P < 0.05$)。血脂检查中甘油三酯(triglyceride, TG)、TC、LDL-c、nonHDL-c、apoB、Lp(a)、apoB/apoA1、Non-HDL-c/HDL-c 水平均高于对照组, 而 HDL-c、apoA1 水平低于对照组 (均 $P < 0.05$)。

2.2 冠心病的二分类 logistic 回归分析

以是否为冠心病为因变量 (冠心病组=1, 对照组=0), 将冠心病组与对照组患者临床特征中有统计学差异的指标作为自变量 (包括性别、吸烟史、糖尿病史、收缩压、空腹血糖、谷丙转氨酶、纤维蛋白原、D-二聚体及表 1 中所有血脂指标), 其中定义男性=1、女性=0, 吸烟=1、不吸烟=0, 糖尿病=1、无糖尿病=0, 其余自变量取各自的具体数值。采用二分类多因素 logistic 回归模型进行统计分析。结果显示在逐步向前校正性别、吸烟史、糖尿病史、收缩压、谷丙转氨酶等因素, 最后如表 2 所示仅 apoB/apoA1、空腹血糖、D-二聚体进入模型, 表明 apoB/apoA1、空腹血糖、D-二聚体是发生冠心病的独立危险因素, 其中 apoB/apoA1 的 OR 值最大, 为 46.810 ($P = 0.000$)。

表 2 冠心病的二分类 logistic 回归分析

变量	B	标准误 (SE)	Wald χ^2	P	OR	95%CI
空腹血糖	0.187	0.077	5.862	0.015	1.205	1.036~1.401
D-D	0.898	0.274	10.748	0.001	2.456	1.435~4.201
apoB/apoA1	3.846	0.648	35.255	0.000	46.810	13.151~166.613
常数	-2.813	0.584	23.232	0.000	0.060	-

2.3 各血脂指标诊断冠心病的 ROC 曲线

以是否为冠心病将各血脂指标进行 ROC 曲线分析, 从而分别评价其对冠心病诊断作用的大小 (图 1、表 3)。与各血脂指标相比 apoB/apoA1 的曲线下面积 (area under the ROC curves, AUC) 最大为 0.698 ($P = 0.000$), 其相应最佳临床分界点为 0.73, 具有较高特异度 0.901, 但灵敏度偏低, 为 0.394。其次 apoB 的 AUC 为 0.678 ($P = 0.000$), 其相应最佳临床分界点为 0.75 g/L, 其灵敏度 0.661, 特异度 0.595。再次 Non-HDL-c/HDL-c 的 AUC 为 0.608 ($P = 0.000$), 其相应最佳临床分界点为 2.73, 其灵敏度稍低, 为 0.486, 特异度为 0.695。

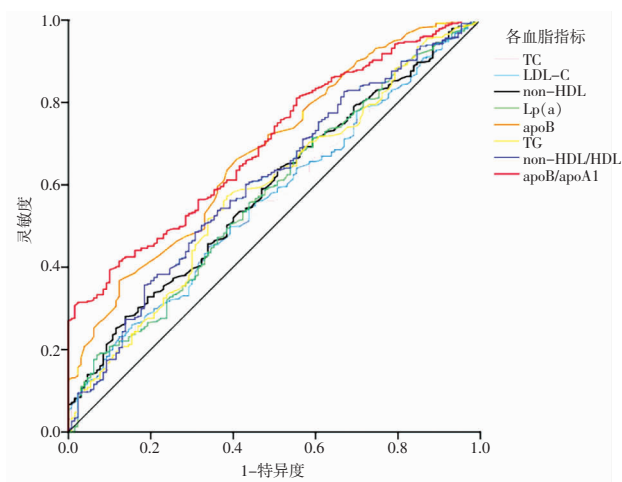


图 1 各血脂指标的 ROC 曲线图

表 3 各血脂指标预测冠心病的 ROC 曲线分析

各血脂指标	AUC	P 值	95%CI
TC	0.566	0.026	0.51~0.62
LDL-c	0.563	0.031	0.51~0.62
non-HDL-c	0.588	0.003	0.53~0.64
Lp(a)	0.577	0.008	0.52~0.63
TG	0.587	0.003	0.53~0.64
non-HDL-c/HDL-c	0.608	0.000	0.55~0.66
apoB	0.678	0.000	0.63~0.74
apoB/apoA1	0.698	0.000	0.65~0.75

2.4 冠心病不同 GS 组间血脂的比较

依据 GS 三分位数将冠心病组分为 3 组:低分组(GS≤15.0)128 例,中分组(GS<44.0)126 例,高分组(GS≥44.0)128 例(表 4)。随着与 GS 分值增加,apoB/apoA1 水平在 3 组中呈进行性升高趋势($P=0.000$)。与低分组相比,高分组中 TC、LDL-c、nonHDL-c、apoB、apoB/apoA1、Non-HDL-c/HDL-c 水平升高,而 apoA1、HDL-c 水平降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。各血脂指标与 GS 进行 Spearman 相关分析计算相

关系数 r 值,如表 5 所示 HDL-c、apoA1 与 GS 均呈负相关,TC、LDL-c、nonHDL-c、apoB、apoB/apoA1、Non-HDL-c/HDL-c 与 GS 均呈正相关(均 $P<0.05$),其中在各血脂指标中 apoB/apoA1 与 GS 相关性的最强,其余指标相关系数均小于 0.3。

表 5 冠心病组各血脂指标与 GS 的相关性

血脂	相关系数 r 值	P 值
TC (mmol/L)	0.151	0.003
HDL-c (mmol/L)	-0.155	0.002
LDL-c (mmol/L)	0.177	0.001
Non-HDL-c (mmol/L)	0.206	0.000
apoA1 (g/L)	-0.181	0.000
apoB (g/L)	0.236	0.000
TG (mmol/L)	0.076	0.141
Lp(a) (mg/L)	0.093	0.071
apoB/apoA1	0.320	0.000
Non-HDL-c/HDL-c	0.256	0.000

2.5 apoB/apoA1 对冠心病患者 MACE 事件的预测

根据 apoB/apoA1 比值的中位数($M=0.65$),将 381 例冠心病组患者分为 2 组,其中高 apoB/apoA1 组($\text{apoB/apoA1}>0.65$)196 例和低 apoB/apoA1 组($\text{apoB/apoA1}<0.65$)185 例,随访 1 年内 2 组患者 MACE 发生率。如表 6 所示,结果表明与低 apoB/apoA1 组相比,高 apoB/apoA1 组患者再发心肌缺血/梗死及 MACE 发生率明显升高(均 $P<0.05$)。

表 6 冠心病患者 1 年内 2 组间 MACE 发生率的比较

终点事件	低 apoB/apoA1 组 ($n=185$)	高 apoB/apoA1 组 ($n=196$)	χ^2 值	P 值
	累计发生 ($n, \%$)	累计发生 ($n, \%$)		
再发心肌缺血/梗死	26 (14.1)	43 (21.9)	3.990	0.046
新发心力衰竭	12 (6.5)	19 (9.7)	1.310	0.252
卒中	4 (2.2)	7 (3.6)	0.674	0.412
心源性死亡	2 (1.1)	3 (1.5)	0.000	1.000
总 MACE 事件	44 (23.8)	72 (36.7)	6.939	0.008

注:MACE 为主要不良心血管事件

表 4 冠心病组不同 Gensini 积分组血脂的比较

血脂	低分组 ($n=128$)	中分组 ($n=126$)	高分组 ($n=127$)	检验统计量	P 值
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.11 (3.43, 4.72)	4.20 (3.40, 4.76)	4.47 (3.71, 5.15) ^a	8.664 ^c	0.013
HDL-c (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.18 $\pm$ 0.28	1.17 $\pm$ 0.29	1.09 $\pm$ 0.26 ^a	4.347 ^d	0.014
LDL-c[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.56 (1.89, 2.97)	2.60 (2.02, 3.27)	2.87 (2.28, 3.47) ^a	10.206 ^c	0.006
NonHDL-c[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.81 (2.29, 3.55)	2.92 (2.33, 3.78)	3.30 (2.72, 3.99) ^{ab}	14.481 ^c	0.001
apoA1 (g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.34 $\pm$ 0.29	1.29 $\pm$ 0.24	1.24 $\pm$ 0.25 ^a	5.226 ^d	0.006
apoB[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.80 (0.62, 0.98)	0.84 (0.68, 1.04)	0.90 (0.76, 1.07) ^a	15.712 ^c	0.000
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.33 (0.95, 1.97)	1.38 (1.03, 1.88)	1.52 (0.99, 2.09)	1.425 ^c	0.490
Lp(a) [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	132 (59, 345)	169 (61, 361)	190 (80, 493)	3.724 ^c	0.155
apoB/apoA1 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.58 (0.46, 0.73)	0.64 (0.55, 0.83) ^a	0.74 (0.61, 0.90) ^{ab}	31.445 ^c	0.000
nonHDL-c/HDL-c, $M1[M(P_{25}, P_{75})]$	2.45 (1.83, 3.22)	2.58 (1.92, 3.49)	3.04 (2.44, 4.00) ^{ab}	20.359 ^c	0.000

注:a,与低分组组相比, $P<0.05$;b,与中分组相比, $P<0.05$;c,非参数 Kruskal-wallis 多组秩和检验计算的 χ^2 值;d,单因素方差分析计算 F 值

3 讨论

冠心病的主要病理基础是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS), 而以 LDL-c 升高、HDL-c 降低为主的血脂代谢紊乱是发生 AS 的主要危险因素。致动脉粥样硬化性脂蛋白家族包括 VLDL、IDL、LDL、Lp(a) 在内, 其中 LDL 由 VLDL、IDL 转化而来, LDL 将胆固醇转运到外周组织, 在血管内皮下形成氧化性 LDL (ox-LDL), 再由巨噬细胞摄取 ox-LDL 形成泡沫细胞, 后者不断增多、融合, 构成动脉粥样硬化斑块的脂质核心^[10]。apoB 是致动脉粥样硬化性脂蛋白家族中的主要载脂蛋白, 正常情况下每一个 VLDL、IDL、LDL、Lp(a) 中均含有一分子 apoB, 故 apoB 可以反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的总数^[11]。non-HDL-c 是 TC 除去 HDL-c 部分, 可用于估计整个致动脉粥样硬化性脂蛋白家族的总量。Tsimihodimos 等^[12]发现小颗粒且致密的 LDL-c 较大颗粒而密度松散 LDL-c 更容易进入动脉管壁, 在内皮下沉积后发生动脉粥样硬化, 因此脂蛋白致 AS 风险考虑主要是与颗粒的大小、数量有关, 而不是其中的胆固醇含量。研究发现当 non-HDL-c 与 apoB 不一致时, non-HDL 含量高于或低于正常值水平线, apoB 相比于 non-HDL-c 预测冠心病的风险价值更高^[13], 这可能与 apoB 能反映致动脉粥样硬化性脂蛋白总颗粒有关。HDL-c 是将外周组织胆固醇转移至肝脏进行分解代谢, 减少胆固醇在外周血管壁沉积, 起到抗动脉粥样硬化作用, 属抗动脉粥样硬化性脂蛋白, HDL-c 与 ASCVD 呈负相关^[14]。apoA1 是 HDL-c 的主要载脂蛋白, 每个 HDL 颗粒可以携带 1~5 个 apoA1 分子, 故血浆 apoA1 水平可反映 HDL-c 浓度^[4]。apoB/apoA1 比值是反映体内致动脉粥样硬化脂蛋白与抗动脉粥样硬化脂蛋白转运平衡的指标, apoB 升高或 apoA1 降低提示胆固醇转运到外周组织增多或胆固醇转运回肝脏减少, 即 apoB/apoA1 比值升高反映更多胆固醇被转运到血液循环中的状态, 导致更多胆固醇沉积在血管壁促进 AS 的发生。Frondelius 等^[15]在瑞典人群流行病学调查中发现 apoB 升高、apoA1 降低均与吸烟、高体质量指数、高糖摄入、低体力活动等因素相关。

本研究根据冠脉造影结果, 将患者分为冠心病组、对照组, 发现冠心病组 TG、TC、LDL-c、nonHDL-c、apoB、Lp(a)、apoB/apoA1、Non-HDL-c/HDL-c 均明

显升高, 但 ROC 曲线结果示上述血脂指标中只有 apoB (AUC=0.678) 和 apoB/apoA1 (AUC=0.698) 对冠心病的诊断价值较大, 而 LDL-c、nonHDL-c 的诊断价值偏低。在进行 logistic 回归分析逐步校正性别、吸烟、糖尿病史、收缩压、转氨酶等危险因素后, 血脂指标中仅 apoB/apoA1 进入模型, 说明 apoB/apoA1 是发生冠心病的独立危险因素, 其 OR 值表示高 apoB/apoA1 的人比低 apoB/apoA1 的人发生冠心病优势比增加近 46.8 倍。Jung 等^[16]收集 1 401 例体检者的冠状动脉多层螺旋 CT 及血脂资料, 发现随 apoB/apoA1 进行性升高、冠状动脉出现非钙化斑块及狭窄病变也明显增加, 并且指出 apoB/apoA1 预测冠脉多层螺旋 CT 发现冠脉显著病变 (狭窄程度 > 50%) 的最佳截断值为 0.58 (灵敏度 0.720、特异度 0.480)。但本研究 ROC 曲线结果示 apoB/apoA1 预测冠心病最佳截断值为 0.73 (灵敏度 0.901、特异度 0.394), 本研究截断值较高原因除冠脉 CT、冠脉造影判断病变本身存在差异外, 还需考虑本研究对照组并非完全健康体检者, 对照组中含冠脉狭窄病变小于 50% 的患者。

众所周知糖尿病是发生动脉粥样硬化的重要危险因素, 本研究 logistic 回归结果也表明空腹血糖是冠心病独立危险因素, apoB/apoA1 水平被发现与胰岛素抵抗、2 型糖尿病都具有显著相关性^[17-18]。Mao 等^[19]在自中国居民健康与营养调查的 8 220 例受试者中发现高水平 apoB/apoA1 与 2 型糖尿病患病率是呈非线性相关的。此外 apoB/apoA1 还与代谢综合征^[20]、缺血性脑卒中^[21]、颈动脉内-中膜厚度^[22]、周围血管疾病^[23]等冠心病危险因素相关。

本研究采用 Gensini 积分 (GS) 评估冠脉严重程度, GS 越高提示冠脉病变越重, 结果显示 apoB/apoA1 与 GS 的相关性均强于 apoB、nonHDL-c 等其他血脂指标, 且随 GS 增高, apoB/apoA1 呈进行性升高趋势, 说明较高水平 apoB/apoA1 可能提示冠脉病变程度越重。另外, apoB/apoA1 还与动脉粥样硬化斑块易损性有关, 韩艳等^[24]使用血管内超声分析 98 例冠心病患者的左主干斑块的组织构成, 发现 apoB/apoA1 水平与斑块内脂质组织体积百分比呈正相关。由于斑块易损性与斑块内脂质含量正相关, 故高水平 apoB/apoA1 其斑块破裂风险是高于低水平的患者。本研究对冠心病组患者为期 1 年的随访结果也表明高 apoB/apoA1 组 (apoB/apoA1 > 0.65) 患者再发心肌缺血/梗死事件及 MACE 增多, 可能与

高 apoB/apoA1 组提示患者斑块脂质成分较多、易损性升高有关。

综上所述,apoB/apoA1 比值升高反映一种更多的致动脉粥样硬化性脂蛋白胆固醇(如 LDL-c)被转运到血液循环中的状态。并且 apoB/apoA1 与 2 型糖尿病、代谢综合征等多种冠心病危险因素存在密切的内在联系。本研究说明 apoB/apoA1 是发生冠心病的独立危险因素,与冠脉病变严重程度相关,对 MACE 发生率有一定预测价值。故今后对 ASCVD 风险人群进行血脂管理的同时,深化对 apoB/apoA1 比值的认识,开展流行病学调查可以设定冠脉阴性对照组从而获得发生冠状动脉粥样硬化的干预目标值,可能对未来 ASCVD 防治有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [2] Moran A,Gu DF,Zhao D,et al. Future cardiovascular disease in china:Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes,2010,3(3):243-252.
- [3] Sniderman AD,Williams K,Contois JH,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):337-345.
- [4] Catapano AL,Graham I,De Backer G,et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias;the task force for the management of dyslipidaemia of the Europe Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. European Heart Journal,2016,37(39):2999-3058.
- [5] 刘静静,高传玉,王宪沛,等. 中原地区冠心病患者 ApoB/ApoA1 比值预测冠状动脉病变的价值研究[J]. 临床心血管病杂志,2013,29(9):671-674.
- [6] Zhu L,Lu Z,Zhu LR,et al. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people[J]. Kardiologia Polska,2015,73(10):931-938.
- [7] Li FH,Xiao NY,Ying F,et al. Is the ratio of apoB/apoA-1 the best predictor for the severity of coronary artery lesions in Chinese diabetics with stable angina pectoris[J]. Journal of Geriatric Cardiology,2015,12(4):402-409.
- [8] 中华医学会心血管病学分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [9] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- [10] Gao S,Liu J. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Chronic Dis and Transl Med,2017,3(2):89-94.
- [11] Shapiro MD,Fazio S. Apolipoprotein B-containing lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. F1000Res,2017,6:134.
- [12] Tsimihodimos V,Gazi I,Kostara C,et al. Plasma lipoproteins and triacylglycerol are predictors of small,dense LDL particles[J]. Lipids,2007,42(5):403-409.
- [13] Sniderman AD,Islam S,Yusuf S,et al. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study[J]. Atherosclerosis,2012,225(2):444-449.
- [14] Gotto AM,Brinton EA. Assessing low levels of high density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease;a working group report and update[J]. Journal of American College of Cardiology,2004,43(5):717-724.
- [15] Frondelius K,Borg M,Ericson U,et al. Lifestyle and dietary determinants of serum apolipoprotein A1 and apolipoprotein B concentrations;cross-sectional analyses within a Swedish cohort of 24 984 individuals[J]. Nutrients,2017,9(3):211-224.
- [16] Jung CH,Hwang JY,Shin MS,et al. Association of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and coronary artery stenosis and plaques detected by multi-detector computed tomography in healthy population [J]. J Korean Med Sci,2013,28(5):709-716.
- [17] Hwang YC,Ahn HY,Kim WJ,et al. Increased apoB/A1 ratio independently associated with type 2 diabetes mellitus;cross-sectional study in a Korean population[J]. Diabetic Medicine,2012,29(9):1165-1170.
- [18] Du T,Yuan G,Zhang M,et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators,and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance[J]. Cardiovascular Diabetology,2014,13:146.
- [19] Mao Y,Xu Y,Lu LH. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes[J]. Medicine,2017,96(1):e5834.
- [20] Jing FY,Mao YY,Guo J,et al. The value of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio for metabolic syndrome diagnosis in a Chinese population;a cross-sectional study[J]. Lipids in Health and Disease,2014,13:81.
- [21] Wang Y,Lu Z,Sun S,et al. Risk factors,topographic patterns and mechanism analysis of intracranial atherosclerotic stenosis ischemic stroke[J]. Int J Neurosci,2017,127(3):267-275.
- [22] Huang F,Yang Z,Xu BH,et al. Both serum apolipoprotein B and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio are associated with carotid intima-media thickness[J]. PLoS One,2013,8(1):e54628.
- [23] Sabino AP,De Oliverira Sousa M,Lima LM,et al. ApoB/ApoA1 ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease[J]. Translational Research,2008,152(3):113-118.
- [24] 韩 艳,杨朝宽,高传玉,等. ApoB/A1 比值与稳定型心绞痛患者左主干斑块易损性的相关性分析[J]. 中华医学杂志,2017,97(27):2101-2106.

(责任编辑:张辉洁)