

非高密度脂蛋白胆固醇水平对急性冠状动脉 综合征患者事件的预测价值*

叶丽¹ 张建华¹ 徐岩¹ 陈旭华¹ 伍梦佐¹ 程自平¹ 陈斌¹

[摘要] 目的:探讨非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)对急性冠状动脉综合征(ACS)患者事件的预测价值。方法:对2008—2010年期间324例出院的ACS患者进行随访,通过多元Logistic回归方法分析血清基线non-HDL-C水平对随访期间初级终点事件(全因死亡、非致死性心肌梗死及卒中)及次级终点事件(Ⅳ级心功能衰竭和再血管化治疗)的相关性。结果:①初级终点事件组患者血清non-HDL-C水平高于未发生事件组患者 $[(3.75 \pm 1.12) \text{ mmol/L} : (3.07 \pm 0.69) \text{ mmol/L}, P < 0.05]$ 。②多因素Logistic回归分析发现,血清基线non-HDL-C对初级终点(OR值2.996, 95%CI 1.269~7.072, $P=0.012$)和全因死亡(OR值2.983, 95%CI 1.189~7.482, $P=0.020$)的发生有预测价值,但对次级终点事件的发生无预测价值。结论:血清non-HDL-C对ACS患者初级终点事件及全因死亡的发生有预测价值,可以作为监测ACS预后及指导调脂治疗的重要临床指标。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;非高密度脂蛋白胆固醇;初级终点事件

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2012)07-0505-03

Prognostic value of non high density lipoprotein cholesterol for the occurrence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome

YE Li ZHANG Jianhua XU Yan CHEN Xuhua
WU Mengzuo CHENG Ziping CHEN Bin

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: XU Yan, E-mail: anyi_xuyan@hotmail.com

Abstract Objective: To investigate the prognostic value of non high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) for the occurrence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Method:** This study enrolled 324 cases with ACS from 2008 to 2010, and followed up 18 months. Cardiovascular events in this study included primary (all-cause mortality, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke) and secondary (class Ⅳ heart failure and revascularization treatment) end-point events. The association between baseline non-HDL-C level and the risk of primary and secondary end-point events was analyzed by multivariable logistic regression. **Result:** ①The baseline level of non-HDL-C of patients with primary end-point events was higher $(3.75 \pm 1.12 \text{ mmol/L})$ than that in patients without the events $(3.07 \pm 0.69 \text{ mmol/L}, P < 0.05)$. ②Multivariate logistic regression analysis showed that high level of non-HDL-C at baseline was a key predictor of primary end-point events (OR 2.996, 95%CI 1.269—7.072, $P=0.012$) and all-cause mortality (OR 2.983, 95%CI 1.189—7.482, $P=0.020$), but no prognostic value for the occurrence of secondary end point events. **Conclusion:** Baseline level of non-HDL-C has a prognostic value of primary end-point events and all-cause mortality, and plays an important clinical target for monitoring ACS prognosis and guiding lipid management.

Key words acute coronary syndrome; non high density lipoprotein cholesterol; primary end-point event

一直以来,降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)被视为调脂治疗的主要目标。然而,单纯降低LDL-C仅能使主要心血管终点事件(死亡、非致死性心肌梗死或卒中)减少30%左右,原因在于LDL-C并不能代表所有的致动脉粥样硬化的脂蛋白胆固醇水平,极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)及脂

蛋白a(Lpa)对冠心病的发生发展亦有重要的作用^[1]。血清非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)指的是高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以外的脂蛋白胆固醇的总和,主要包括LDL-C、VLDL-C、中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)和Lpa。NCEP-ATPⅢ提出将non-HDL-C作为冠心病及其高危人群调脂治疗的第2目标^[2]。non-HDL-C由总胆固醇(TC)-HDL-C计算所得,易于标化^[3]。PROVE-IT-TIMI 22研究发现,non-HDL-C在预测急性冠状动脉(冠脉)综合征(ACS)患者死亡及急性冠脉事件方面与LDL-C具有相似的价值^[4-5]。在中国

* 基金项目:安徽省科技攻关项目(No:09010302083);安徽省卫生厅医学科研重点项目(No:2010B005)

¹ 安徽医科大学第一附属医院心内科(合肥,230022)
通信作者:徐岩, E-mail: anyi_xuyan@hotmail.com

相关研究甚少。本研究通过临床随访评价 non-HDL-C 水平对 ACS 患者事件的预测作用, 希望为 ACS 患者二级预防提供新的依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2008-06—2010-12 在安徽医科大学第一附属医院心内科根据冠脉造影结果、临床症状及心电图被确诊为 ACS 的 386 例患者(急性心肌梗死 54 例、不稳定性心绞痛 332 例), 其中男 266 例, 女 120 例, 年龄(68±7)岁。排除标准: 伴周围血管疾病或栓塞性疾病者, 严重的肝肾功能不全、甲状腺疾病、恶性肿瘤、感染性或自身免疫性疾病患者等, 有家族性高脂血症, 有过量饮酒史, 3 个月内行外科手术、服用抗炎药物或激素替代治疗者, 本次入院前有服用他汀及冠脉再血管化治疗史者。

1.2 方法

随访时间从患者确诊之日起, 每 3 个月随访 1 次, 中位数随访时间 18 个月, 随访由专人负责(具备冠心病的诊断治疗及预防相关知识)。

临床事件的确定: 初级终点事件也即主要心血管不良事件包括全因死亡、非致死性心肌梗死和非致死性脑卒中, 心肌梗死依据临床症状、心电图及心肌酶学诊断, 脑卒中依据临床症状及 CT 诊断; 次级终点事件则包括纽约心功能分级 IV 级(依据患者症状及体征)和再血管化治疗(经皮冠脉介入手术或冠脉旁路搭桥手术治疗)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。正态分布的连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布的连续性变量采用四分位数间距表示。组间连续性变量差别的

显著性用 t 检验, 分类变量用 χ^2 检验。根据 NCEP-ATP III 将 non-HDL-C 比值的截断点定为 3.38 mmol/L(130 mg/dl)^[2], 根据以上截断值将连续性变量转化为二分类变量, 代入 Cox 比例风险模型进行多因素回归分析, 得出各变量的 RR 值及 95%CI。

2 结果

2.1 ACS 患者事件发生情况

324 例患者完成随访, 且资料完整。初级终点事件(全因死亡、非致死性卒中和非致死性心肌梗死)26 例, 次级终点事件(IV 级心功能和再血管化治疗)44 例。各组事件间年龄、性别、血脂等指标差异无统计学意义。与无事件组患者相比, 初级终点事件组患者的 non-HDL-C、LDL-C 和 TC 含量、年龄及女性构成显著性高于或大于无终点事件组; 次级终点事件发生组患者年龄及糖尿病患者构成比显著性高于或大于无事件组。其他危险因素在事件有无组间差异并无统计学意义(见表 1)。

2.2 non-HDL-C 对 ACS 患者出院后事件发生的预测价值

以 3.38 mmol/L 作为 non-HDL-C 分组截断点, 比较两组间事件发生率。发现 non-HDL-C > 3.38 mmol/L 患者的初级终点事件的发生率高于 non-HDL-C ≤ 3.38 mmol/L 组患者, 其差异有统计学意义($P < 0.05$)。

将年龄、性别、冠心病危险因素(高血压、糖尿病、吸烟)及各血脂指标[TC、TG、LDL-C、HDL-C、载脂蛋白(APO)A、APOB 和 Lpa]作为协变量代入 Cox 回归模型, 分析各变量对 ACS 初级终点事件的预测价值, 结果发现高水平的 non-HDL-C 是 ACS 患者全因死亡及初级终点的预测因素。而 TC、TG、

表 1 各组基线指标比较

	Table 1 General data			$\bar{x} \pm s$
	初级终点事件组	次级终点事件组	无事件组	
例数	26	44	259	
年龄/岁	72±8 ¹⁾	70±6 ¹⁾	67±7	
男:女/例	14:12	28:16	179:80	
吸烟(有/无)/例	11/15	22/22	133/126	
高血压(有/无)/例	17/9	28/16	168/91	
糖尿病(有/无)/例	8/18	21/23 ¹⁾	48/211	
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.83±1.15 ¹⁾	4.08±1.07	4.30±1.06	
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.38±0.31	1.63±0.48	1.48±0.43	
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.05±0.36	1.01±0.30	1.07±0.32	
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.94±0.83 ¹⁾	2.45±0.97	2.59±0.81	
载脂蛋白 A/(g·L ⁻¹)	1.17±0.27	1.07±0.21	1.17±0.38	
载脂蛋白 B/(g·L ⁻¹)	0.96±0.23	0.90±0.31	0.88±0.21	
Lpa/(mg·L ⁻¹)	158.00±69.50	189.00±124.50	171.00±108.00	
non-HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.75±1.12 ¹⁾	3.18±0.94	3.07±0.69	

与无事件组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组间终点事件发生比较

事件	Table 2 End point events		例
	non-HDL-C \leq 3.38 mmol/L	non-HDL-C $>$ 3.38 mmol/L	
初级终点	9	16	0.017
全因死亡	7	13	0.027
IV级心功能	14	6	0.284
非致死性脑卒中	1	2	0.372
非致死性心肌梗死	1	1	0.804
再次再血管化	11	9	0.735
次级终点	25	15	0.592

LDL-C、HDL-C、APOA、APOB 和 Lpa 等血脂指标对 ACS 初级终点事件无预测价值(表 3)。从 Kaplan-Meier 曲线可以看出,non-HDL-C $>$ 3.38 mmol/L 患者的初级终点事件($P=0.018$)及全因死亡($P=0.028$)显著性高于 non-HDL-C $>$ 3.38 mmol/l 患者。

表 3 non-HDL-C 对全因死亡及初级终点事件预测作用的 Cox 回归分析

Table 3 Cox regression analysis			
	RR 值	95%CI	P 值
初级终点	2.996	1.269~7.072	0.012
全因死亡	2.983	1.189~7.482	0.020

3 讨论

血清胆固醇水平与心血管疾病的发病密切相关,长期以来一直把 LDL-C 作为调脂治疗的第一目标。随着研究的深入,作为致动脉粥样硬化的所有脂蛋白胆固醇总和的 non-HDL-C 日益受到关注。国外的一些前瞻性研究比较了 non-HDL-C 与传统的 LDL-C 对冠心病发病与死亡的预测价值,结果发现在评估冠心病风险中 non-HDL-C 优于 LDL-C^[6]。李健斋等^[7]在较大样本人群的前瞻性研究中发现,冠心病事件的发生率随 non-HDL-C 水平的递增而增加,其对事件的预测价值优于 LDL-C。

本文结果提示,血清 non-HDL-C 是 ACS 患者初级终点事件发生的预测因子,而传统的 LDL-C、HDL-C 等指标并未显示出这种预测价值。该结果可能为 ACS 患者二级预防研究提供一定的临床指导意义,提示也应该将 non-HDL-C 作为调脂治疗重要的监测指标。

在对 45 岁以上的美国健康女性研究中发现,血清 non-HDL-C 在预测心血管事件方面与传统的脂质指标相当或更好^[8]。non-HDL-C 的检测不受饮食的影响,并不需要空腹,计算比较简单,不受 TG 影响,因此 non-HDL-C 应该具有重要的临床应用前景,但在实际的临床工作中并未引起临床医生的重视。

总之,与传统的 LDL-C 等血脂指标比较,血清 non-HDL-C 对 ACS 患者全因死亡和初级终点事件的发生有预测价值,可以作为监控 ACS 预后及

指导调脂治疗的重要临床指标。

参考文献

- [1] GINSBERG H N. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. Circulation,2002,106:2137-2142.
- [2] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report[J]. Circulation,2002,106:3143-3421.
- [3] NAKAMURA M, KOYAMA I, ISO H, et al. Measurement performance of reagent manufacturers by centers for disease control and prevention/cholesterol reference method laboratory network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health checkups program in Japan [J]. J Atheroscler Thromb,2009,16:756-763.
- [4] RAY K K, CANNON C P, CAIRNS R, et al. Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL, non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictors of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: results from PROVE IT-TIMI 22[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29:424-430.
- [5] 任洁,赵冬,刘静.非高密度脂蛋白胆固醇水平与中国人人群心血管病发病危险的相关性[J].中华心血管病杂志,2010,38(10):934-938.
- [6] NODA H, ISO H, IRIE F, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among japanese men and women: the ibaraki prefectural health study[J]. J Atheroscler Thromb,2010,17:30-36.
- [7] 李健斋,王抒,曾平.非高密度脂蛋白胆固醇用于评估及预测冠心病危险[J].中华心血管病杂志,2004,32(11):963-966.
- [8] 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,2005,294:326-333.
- [9] BITTNER V. Non-high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease[J]. Curr Opin Lipidol,2003,14:367-371.

(收稿日期:2011-11-23)