

血浆致动脉硬化指数对早发冠心病的预测作用

杨晓^{1,2} 谢勇² 徐日新² 刘晓东² 程钺²

[摘要] 目的:比较血脂相关指标对早发冠心病的预测价值,探讨血浆致动脉硬化指数(AIP)预测早发冠心病的可行性。方法:收集因胸痛发作疑诊冠心病,于我院行冠状动脉造影(CAG)且男性<55岁、女性<65岁的患者240例,经CAG确诊早发冠心病组160例,余80例未达冠心病诊断标准设为正常对照组。测定各组血脂水平并计算AIP。结果:早发冠心病组AIP水平明显高于正常对照组($P<0.05$);多因素Logistic回归分析示甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及AIP均是早发冠心病的独立预测指标。AIP对早发冠心病危险性更大($OR=27.222, 95\%CI:5.899\sim125.625, P<0.001$)。在AIP预测早发冠心病的ROC曲线中,其曲线下面积为0.766($95\%CI:0.704\sim0.829, P<0.001$),AIP诊断早发冠心病截点值为0.20(敏感性68%,特异性80%)。结论:AIP是早发冠心病的独立危险因素,可用于早发冠心病的预测,AIP较传统单项血脂指标对于预测早发冠心病的发生具有更高的临床意义。

[关键词] 早发冠心病;动脉粥样硬化;血浆致动脉硬化指数

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.11.007

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

The value of atherogenic index of plasma in predicting premature coronary artery disease

YANG Xiao^{1,2} XIE Yong² XU Rixin² LIU Xiaodong² CHENG Cheng²

(¹Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000, China; ²Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital)

Corresponding author: XIE Yong, E-mail: yxie88@formail.com

Abstract Objective: To compare the predictive value of lipid indexes for premature coronary artery disease (PCHD), and to evaluate the feasibility of AIP in predicting PCHD. **Method:** A total of 240 patients with suspected coronary artery disease(CHD) due to chest pain with male<55 years old or female<65 years old were enrolled in the study. All patients received coronary angiography(CAG), 160 cases of them were confirmed PCHD and the remaining 80 cases were as normal control group. The lipid levels were measured. **Result:** The levels of AIP in the PCHD group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). Multivariate logistic regression

¹扬州大学医学院(江苏扬州,225000)

²江苏省苏北人民医院心血管内科

通信作者:谢勇, E-mail: yxie88@formail.com

- [20] Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia [J]. N Engl J Med, 2014, 370(19):1809-1819.
- [21] Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23):2531-2540.
- [22] Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, et al. A phase 3 study of evolocumab(AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(1):40-47.
- [23] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 385(9965):341-350.
- [24] Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial [J]. JAMA, 2012, 308(23):2497-2506.
- [25] Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(23):2541-2548.
- [26] 刘晶, 谭君, 张蕾, 等. 纯合子型家族性高胆固醇血症疾病负担及临床未满足需求的研究 [J]. 中国医疗保险, 2019, 20(7):57-61.
- [27] Kamada Y, Yamamoto A, Fujiyoshi A, et al. Loss of core fucosylation reduces low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes by inducing PCSK9 production [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(3):682-688.
- [28] 刘鑫, 钟小燕, 田冬梅, 等. 阿利西尤单抗调节血脂和减少心血管事件有效性与安全性的系统评价 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(9):849-855.

(收稿日期:2020-06-29)

analyses revealed that TG, TC, HDL-C, LDL-C and AIP were independent predictors of PCHD. AIP was associated with PCHD($OR=27.222$, $95\%CI: 5.899\sim125.625$, $P<0.001$). Area under the ROC curve for AIP in evaluating prognosis of PCHD were $0.766(95\%CI: 0.704\sim0.829$, $P<0.001$). The optimal cut-off value of AIP to diagnose PCHD was 0.20 with a sensitivity of 68% and specificity of 80% . **Conclusion:** AIP is an independent risk factor for PCHD, and it can be used to predict for PCHD.

Key words premature coronary artery disease; atherosclerotic; atherogenic index of plasma

冠心病是目前全世界人群发病和死亡的主要疾病之一^[1]。随着社会和人类生活环境、生活方式等多种因素的发展和改变,冠心病的发病人群越来越年轻化。根据 NECP-ATP III 规定^[2],冠心病发病年龄男性 <55 岁或女性 <65 岁称为早发冠心病(premature coronary heart disease,PCHD)^[3]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是冠心病的主要病理基础,血脂代谢异常是导致AS发展的一个公认的危险因素^[4]。血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma,AIP)是预测AS和心血管疾病风险的血脂综合指标^[5]。已有研究表明^[6-7],传统单项血脂指标无法完全反映血脂代谢异常情况,血脂综合指标能更全面反映血脂的代谢,从而更好地预测心血管疾病。本研究探讨AIP预测早发冠心病的可行性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2019年7月—2020年5月疑诊为冠心病于江苏省苏北人民医院心血管内科住院且行冠状动脉造影(coronary angiography,CAG),男 <55 岁、女 <65 岁的患者240例。经CAG确诊PCHD组160例,男107例,女53例,年龄 $28\sim64$ 岁,平均 (51.83 ± 6.85) 岁;余80例未达到冠心病诊断标准则设为正常对照组,男32例,女48例,年龄 $42\sim64$ 岁,平均 (53.71 ± 5.63) 岁。

冠心病诊断标准:CAG提示至少存在1支冠状动脉(冠脉)或主要分支直径 $\geq 50\%$ 狭窄^[8]。NECP-ATP III规定^[2]:PCHD指冠心病发病时男性 <55 岁或女性 <65 岁。

排除标准:临床资料不完整、入院前口服调脂药物、遗传性血脂异常、严重心肝肾功能不全、既往已接受冠脉介入术、冠脉旁路移植术、合并恶性肿

瘤者。

1.2 方法

收集所有入选对象一般资料,并计算BMI。入院次日晨起空腹采静脉血检测血糖、总胆红素(total bilirubin,TBIL)、尿酸(uric acid,UA)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)。根据公式 $AIP=\log(TG/HDL-C)$ 计算AIP值。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0进行数据分析。定量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示;符合正态分布的定量资料组间比较采用 t 检验,非正态分布的定量资料则采用Mann-Whitney U检验。定性资料用百分数表示,两组间比较用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析比较血脂指标对PCHD的预测价值,计算OR值及 95% 置信区间(confidence interval,CI)。绘制AIP诊断PCHD的ROC曲线,并根据最大约登指数确定最佳临界值。采用双侧检验,以 $P<0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 两组一般资料

两组平均年龄、BMI、饮酒比例、高血压患病率均无显著差异($P>0.05$)。与正常对照相比,PCHD组男性、吸烟比例及糖尿病患病率均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组实验室指标比较

两组TBIL平均值无显著差异($P>0.05$)。PCHD组TG、TC、LDL-C、UA、空腹血糖及AIP均明显高于正常对照组,PCHD组HDL-C明显低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 PCHD组与正常对照组的一般临床资料比较

Table 1 Basic clinical features				例(%), $\bar{x}\pm s$
项目	PCHD组(160例)	正常对照组(80例)	z/χ^2	P
年龄/岁	51.83 ± 6.85	53.71 ± 5.63	-1.839	0.066
男	107(66.88)	32(40.00)	15.805	<0.001
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	25.37 ± 3.17	24.66 ± 3.34	-1.578	0.115
吸烟	81(50.63)	15(18.75)	22.578	<0.001
饮酒	32(20.00)	9(11.25)	2.883	0.090
高血压	97(60.63)	38(47.50)	3.733	0.053
糖尿病	38(23.75)	10(12.50)	4.219	0.040

表 2 两组患者实验室指标比较
Table 2 Laboratory data in the PCHD group and control group

项目	PCHD 组(160 例)	正常对照组(80 例)	$t(z)$	P
TG/(mmol · L ⁻¹)	2.28 ± 1.40	1.52 ± 0.67	-5.990	<0.001
TC/(mmol · L ⁻¹)	4.77 ± 1.25	4.28 ± 0.86	-2.782	0.005
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.03 ± 0.24	1.24 ± 0.28	-5.938	<0.001
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.98 ± 1.07	2.55 ± 0.70	-2.855	0.004
空腹血糖/(mmol · L ⁻¹)	6.34 ± 2.56	5.43 ± 1.72	-3.174	0.002
TBIL/(μmol · L ⁻¹)	13.99 ± 6.82	14.05 ± 6.61	-0.089	0.929
UA/(μmol · L ⁻¹)	339.79 ± 93.79	294.08 ± 76.97	-4.024	<0.001
AIP	0.30 ± 0.26	0.06 ± 0.23	-6.920	<0.001

2.3 Logistic 多因素回归分析

以是否 PCHD 为因变量, TG、TC、HDL-C、LDL-C 及 AIP 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 校正单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素。结果显示进行校正后上述血脂指标都是 PCHD 的独立预测指标。AIP 较传统单项血脂指标对 PCHD 危险

性更大 ($OR = 27.222, 95\% CI: 5.899 \sim 125.625, P < 0.001$), 见表 3。

2.4 AIP 诊断 PCHD 的 ROC 曲线

AIP 诊断 PCHD 的截点值为 0.20, ROC 曲线下面积为 0.766 ($95\% CI: 0.704 \sim 0.829, P < 0.001$), 敏感性为 68%, 特异性为 80% (图 1)。

表 3 血脂指标的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analyses for lipid parameters

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
TG	2.635(1.624~4.275)	<0.001	2.682(1.637~4.393)	<0.001	2.455(1.488~4.049)	<0.001
TC	2.007(1.415~2.848)	<0.001	1.992(1.401~2.831)	<0.001	1.868(1.310~2.663)	0.001
HDL-C	0.114(0.030~0.439)	0.002	0.113(0.029~0.433)	0.001	0.145(0.037~0.563)	0.005
LDL-C	2.102(1.415~3.120)	<0.001	2.075(1.395~3.086)	<0.001	1.932(1.297~2.878)	0.001
AIP	31.570(7.457~133.656)	<0.001	35.183(7.955~155.604)	<0.001	27.222(5.899~125.625)	<0.001

注: 模型 1 校正年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病; 模型 2: 模型 1 基础上校正空腹血糖; 模型 3: 模型 2 基础上进一步校正 UA。

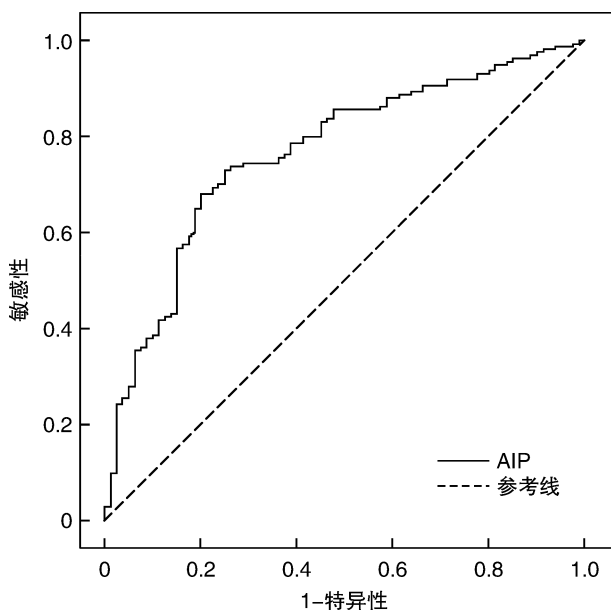


图 1 AIP 对 PCHD 预测的 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve of the predictive value of AIP in PCHD

3 讨论

本研究发现 PCHD 组男性及吸烟比例、糖尿病患病率、UA、TG、TC、LDL-C 以及空腹血糖水平均明显高于正常对照组, 差异有统计学意义, 提示这些因素均可能为 PCHD 危险因素, 这与许多研究发现的心血管疾病传统及新的危险因素基本一致^[9]。

冠心病的发生主要在于冠脉发生粥样硬化性改变。血脂代谢异常是导致 AS 发展的重要因素, 而 LDL-C 是血脂代谢异常的主要危险因素^[10-11]。研究发现, 与 LDL-C 相比, 小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small dense low-density lipoprotein, sdLDL) 表面积较大, 更易穿过血管内皮细胞造成胆固醇的沉积, 同时 sdLDL 更易受到氧化而损伤血管内皮细胞, 进而导致血管产生粥样硬化性改变^[12]。sdLDL 是近年来研究发现的预测动脉粥样硬化的重要指标, 并被推荐应用于临床^[13]。然而, 由于检测方法复杂, 成本昂贵, sdLDL 的检测在临床应用中受到限制。Dobiášová 等^[14]于 2001 年首次提出

AIP 这个概念,并提出 AIP 可作为 AS 的标志。AIP 取值为 TG 与 HDL-C 比值的对数,即 $AIP = \log(TG/HDL-C)$ 。高水平 TG 可以导致血管内皮功能障碍及血管损伤,也可以促凝及促进体内炎症反应的激活,进而导致 AS 的发展^[15]。HDL-C 在胆固醇逆向转运中起主要作用,同时 HDL-C 还具有抗炎、抗氧化及细胞保护等特性,这些特性使其成为心血管系统保护因素^[16]。AIP 与 TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,更全面地反映了致 AS 因素与抗 AS 因素之间的平衡^[17]。同时 AIP 已被证实与 sdLDLC 颗粒直径大小呈反比关系^[18],AIP 可间接衡量 sdLDL。与检测 sdLDL 相比,AIP 检测具有快速、无创、低成本等优点,更易在临床实践中广泛使用。本研究发现 PCHD 组 AIP 水平明显高于正常对照组,差异有显著统计学意义,从而证实 AIP 可作为 PCHD 的危险因素。进一步校正混杂因素行多因素 Logistic 回归分析,结果表明上述血脂指标都是 PCHD 的独立预测指标。AIP 较传统单项血脂指标对 PCHD 危险性更大,是 PCHD 更有力的预测指标。

本研究为回顾性研究,样本量较小,同时存在一定的选择性偏倚,尚需更大样本量前瞻性研究来证实。综上所述,AIP 是 PCHD 的独立危险因素,可用于 PCHD 的预测。AIP 较传统单项血脂指标对于预测 PCHD 的发生具有更高的临床意义。

参考文献

- [1] Aggarwal A, Aggarwal S, Sarkar PG, et al. Predisposing factors to premature coronary artery disease in young (age ≤ 45 years) smokers: a single center retrospective case control study from India[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2014, 6(1): 15-19.
- [2] LaBarbera M, Milechman G, Dulbecco F. Premature coronary artery disease in a patient with glycogen storage disease III[J]. J Invasive Cardiol, 2010, 22(8): E156-158.
- [3] Mohammad AM, Jehangeer HI, Shaikhow SK. Prevalence and risk factors of premature coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography in Kurdistan, Iraq[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15: 155.
- [4] Zhan Y, Xu T, Tan X. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil-lymphocyte ratio[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16: 96-96.
- [5] Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaian M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease[J]. Med J Islam Repub Iran, 2015, 29: 240-240.
- [6] Zhu L, Lu Z, Zhu L, et al. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people[J]. Kardiolog Pol, 2015, 73(10): 931-938.
- [7] Gao M, Zheng Y, Zhang W, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol predicts nonfatal recurrent myocardial infarction in patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16: 20-27.
- [8] 周香, 施尚鹏, 曾力群. 早发冠心病与晚发冠心病的危险因素及冠状动脉病变特点比较[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(7): 638-641.
- [9] 靳娟霞, 骆小华, 王朝永, 等. 健康体检人群血同型半胱氨酸与血尿酸水平分析[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(1): 38-41.
- [10] 陈凤敏, 郑杨, 高明, 等. 空腹三酰甘油水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者远期预后的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(5): 412-415.
- [11] Li S, Guo YL, Zhao X, et al. Novel and traditional lipid-related biomarkers and their combinations in predicting coronary severity[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 360-360.
- [12] Kwon SW, Yoon SJ, Kang TS, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome[J]. Yonsei Med J, 2006, 47(3): 405-414.
- [13] 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(25): 3143-3421.
- [14] Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL)) [J]. Clin Biochem, 2001, 34(7): 583-588.
- [15] 刘欢欢, 吴勇, 李莹, 等. 血清甘油三酯水平与动脉粥样硬化性心血管疾病发生风险的前瞻性研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 122-127.
- [16] 高秀鑫, 丁振江, 王文丰, 等. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠心病的患病风险[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(12): 1085-1088.
- [17] Cai G, Shi G, Xue S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(37): e8058.
- [18] Shen S, Lu Y, Dang Y, et al. Effect of aerobic exercise on the atherogenic index of plasma in middle-aged Chinese men with various body weights[J]. Int J Cardiol, 2017, 230: 1-5.

(收稿日期: 2020-06-29)