

术前血清脂蛋白 a 与急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后血运重建的关系*

郝岩¹ 杨玉林¹ 王勇超¹ 李健¹

[摘要] 目的:探讨术前血清脂蛋白 a[LP(a)]与急性冠状动脉综合征(ACS)合并 2 型糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后血运重建的关系。方法:连续纳入 353 例初次诊断 ACS 并接受 PCI 的 2 型糖尿病患者,根据术前 LP(a)水平分为高水平(≥ 30 mg/dL)、中间水平(10~30 mg/dL)、低水平(< 10 mg/dL)3 组,进行 2 年随访,终点事件定义为主要不良心血管事件(MACE)。MACE 包括心源性死亡、心肌缺血导致的血运重建、不稳定型心绞痛导致的再入院及非致死性脑卒中。利用 Kaplan-Meier、Cox 回归分析探究 LP(a)与 ACS 合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后血运重建的关系。结果:在 2 年的随访中,共出现 68 例 MACE,其中因心肌缺血导致的血运重建 52 例(76.47%);MACE 组 LP(a)水平较非 MACE 组显著升高(22.60 mg/dL vs 14.30 mg/dL, $P < 0.01$)。Kaplan-Meier 分析显示,在 2 型糖尿病患者中,高水平 LP(a)组患者发生 MACE 的风险较中、低水平组显著增加(Log Rank: $P = 0.001$),且主要是增加血运重建的发生(Log Rank: $P = 0.003$);Cox 回归分析进一步证实 LP(a) ≥ 30 mg/dL 是糖尿病患者 PCI 术后再次血运重建的独立危险因素($HR = 3.154$; 95% CI : 1.444~6.888; $P < 0.01$),即便是调整相关危险因素后仍与血运重建相关($HR = 3.169$; 95% CI : 1.270~7.907, $P < 0.05$)。结论:术前血清 LP(a)水平升高与 ACS 合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后血运重建相关。

[关键词] 脂蛋白 a;急性冠状动脉综合征;2 型糖尿病;经皮冠状动脉介入治疗;血运重建

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.009

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

*基金项目:山东省自然科学基金(No:ZR2017MH056)

¹青岛大学附属医院心内科(山东青岛,266000)

通信作者:李健,E-mail:leerabbity@126.com

引用本文:郝岩,杨玉林,王勇超,等.术前血清脂蛋白 a 与急性冠状动脉综合征合并 2 型糖尿病患者 PCI 术后血运重建的关系[J].临床心血管病杂志,2022,38(6):471-477. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.009.

- [7] He SN, Tian Y, Shi L, et al. Identification of circumferential pulmonary vein isolation responders among patients with persistent atrial fibrillation: clinical value of the sequential low-dose ibutilide test[J]. Europace, 2020, 22(8): 1197-1205.
- [8] Aagaard P, Briceno D, Csanadi Z, et al. Atrial Fibrillation Ablation and Stroke[J]. Cardiol Clin, 2016, 34(2): 307-316.
- [9] Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation[J]. Heart, 2020, 106(1): 10-7.
- [10] Weitz JI, Healey JS, Skanes AC, et al. Periprocedural management of new oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. Circulation, 2014, 129(16): 1688-94.
- [11] Bruce CJ, Friedman PA, Narayan O, et al. Early heparinization decreases the incidence of left atrial thrombi detected by intracardiac echocardiography during radiofrequency ablation for atrial fibrillation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2008, 22(3): 211-219.
- [12] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498.
- [13] Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2016, 27(6): 683-693.
- [14] Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Safety of lower activated clotting times during atrial fibrillation ablation using open irrigated tip catheters and a single transseptal puncture[J]. Am J Cardiol, 2011, 107(5): 704-708.
- [15] Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. Atrial fibrillation ablation using open-irrigated tip radiofrequency: experience with intraprocedural activated clotting times ≤ 210 seconds[J]. Heart Rhythm, 2014, 11(6): 963-968.
- [16] 陈丽竹, 梁拓, 陈小路, 等. 消融指数在射频消融治疗阵发性心房颤动中的作用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(3): 259-262.

(收稿日期:2022-02-01)

The relationship between preoperative serum LP(a) and revascularization after PCI in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes

HAO Yan YANG Yulin WANG Yongchao LI Jian

(Department of Cardiovascular, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

Corresponding author: LI Jian, E-mail: leerabbit@126.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between preoperative serum lipoprotein a (LP(a)) and revascularization after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS) complicated with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** 353 patients with type 2 diabetes who were diagnosed with ACS for the first time and received PCI were consecutively enrolled. According to the preoperative level of LP(a), they were divided into high level (≥ 30 mg/dL), intermediate level (10~30 mg/dL), and low level (< 10 mg/dL) groups and were followed up for 2 years. The endpoint event was defined as a major adverse cardiovascular event (MACE). MACE includes cardiogenic death, revascularization caused by myocardial ischemia, readmission caused by unstable angina, and non-fatal stroke. Kaplan-Meier and Cox regression analyses were used to explore the relationship between LP(a) and revascularization after PCI in patients with ACS and type 2 diabetes. **Results:** During the 2-year follow-up, 68 cases of MACEs occurred, of which 52 cases (76.47%) occurred in revascularization caused by myocardial ischemia; the level of LP(a) in the MACE group was significantly higher than that in the non-MACE group (22.60 mg/dL vs. 14.30 mg/dL, $P < 0.01$). Kaplan-Meier analysis showed that in patients with type 2 diabetes, the risk of MACE in the high-level LP(a) group was significantly higher than that in the middle and low-level groups (Log Rank: $P = 0.001$), and it mainly increased the occurrence of revascularization (Log Rank: $P = 0.003$); Cox regression analysis further confirmed that LP(a) ≥ 30 mg/dL was an independent risk factor for revascularization in diabetic patients after PCI ($HR = 3.154$; 95%CI: 1.444~6.888; $P < 0.01$), even after adjusting for related risk factors, it was still related to revascularization ($HR = 3.169$; 95%CI: 1.270~7.907, $P < 0.05$). **Conclusion:** Increased preoperative serum LP(a) level is associated with revascularization after PCI in ACS patients with type 2 diabetes.

Key words lipoprotein a; acute coronary syndrome; type 2 diabetes mellitus; percutaneous coronary intervention; revascularization

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的发生与多种危险因素有关,其中糖尿病是一项重要因素。糖尿病患者冠状动脉造影检查中更易观察到弥漫性多支血管病变,其预后较非糖尿病患者更差。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 和冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 再灌注治疗的 2 种主要手段。与 CABG 相比,糖尿病合并冠状动脉心血管疾病的患者在 PCI 术后不良事件的发生率更高^[1]。2011 年,美国心脏病学会和美国心脏协会 (ACC/AHA) 将 CABG 列为患有慢性血管疾病 (如冠心病) 的糖尿病患者的 I 类推荐。然而 CABG 手术创伤大,费用高,术后恢复慢,有调查显示,在此人群中 PCI 治疗仍占有较大权重。因此,若能寻找某一指标辅以预测 PCI 术后不良事件的发生情况,尤其是对血运重建风险高的患者采取积极治疗措施,对于改善心血管预后和合理配置医疗资源具有重要意义。

血脂管理是 PCI 术后患者二级预防的重要组成部分。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 是影响冠心病预后最重要的危险因素,他汀类药物可显著降低 LDL-C。即便如此,在高强度他汀类药物治疗下,5 年内再次心血管事件的风险仍然很高^[2]。血清脂蛋白 a [LP(a)] 是脂蛋白的一种,研究发现其与冠心病患者的严重程度和预后有关,是心血管疾病的残留危险因素^[3-4]。LP(a) 水平有助于对糖尿病患者 PCI 后长期临床结果的风险进行分层^[5]。本研究旨在评估 LP(a) 水平与 ACS 合并 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 PCI 术后血运重建的关系,以评估 LP(a) 对识别糖尿病人群中的高危患者和协助制定最佳治疗策略方面的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

该研究连续纳入 2019 年 1 月—2019 年 6 月在青岛大学附属医院首次诊断为 ACS 合并 T2DM 并且接受 PCI 术的患者 353 例。ACS 被定义为不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST segment elevated myocardial infarction, NSTEMI) 和 ST 段抬高型心肌梗死 (ST segment elevated myocardial infarction, STEMI)。排除标准: ① 临床资料不完整及失

访;②严重感染或心力衰竭、甲状腺功能异常、严重肝肾功能不全;③患者出院后仍存在 1 根或多根冠状动脉(包括左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉)狭窄超过 50%;④ PCI 术后 TIMI 血流 <3 级。

1.2 研究方法和主要终点事件

所有患者均按手术标准植入药物洗脱支架。对于多支病变患者,本研究采取分期介入治疗,优先处理罪犯血管,住院期间内完成对非罪犯血管的介入治疗。患者出院后均采用双联抗血小板(阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛)及他汀等药物治疗,通过门诊或住院信息进行为期 2 年的随访观察。

主要终点事件是 MACE 的发生,MACE 被定义为心源性死亡、心肌缺血导致的血运重建、UAP 导致的再入院及非致死性脑卒中。心血管死亡被定义为由心肌梗死(myocardial infarction,MI)、心力衰竭或猝死引起的死亡。心肌缺血导致的再次血运重建包括因 MI 或 UAP 经冠状动脉造影证实后行再灌注治疗(包括 PCI 或 CABG)。终点事件的发生由 2 名具备资质的医生评估。

1.3 研究分组

根据 LP(a)水平分为高水平(≥ 30 mg/dL)、中间水平($10 \sim < 30$ mg/dL)、低水平(< 10 mg/dL)3 组;根据随访期间是否发生终点事件,将患者分为 MACE 组与非 MACE 组。

1.4 实验室分析

该研究血样标本在禁食至少 12 h 后从肘静脉

获取。应用酶学方法测定 LDL-C、总胆固醇(total cholesterol,TC)和甘油三酯(triglycerides,TG)浓度,使用免疫比浊法测量载脂蛋白 A1(Apo A1)、载脂蛋白 B(Apo B)的浓度,使用直接一步法测量高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度(7600;Hitachi,Tokyo,Japan)。LP(a)浓度使用免疫比浊法(LASAY LP(a)auto)测定,正常值为 < 30 mg/dL,若 LP(a)浓度 > 300 mg/dL 时,用标准溶液稀释后测定。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用 % 表示。使用 Student *t* 检验或方差分析确定连续变量之间的差异,并使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验分析分类变量之间的差异。使用 Kaplan-Meier 评价 LP(a)在 ACS 合并糖尿病人群中与 PCI 后血运重建之间的相关性;应用 Cox 比例风险模型计算风险比(HR)和 95% 置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 353 例 ACS 合并 T2DM 患者并接受 PCI 治疗的患者,其中高水平 LP(a)组 83 例,中间水平 LP(a)组 172 例,低水平 LP(a)组 98 例。随着 LP(a)水平升高,LDL-C、Apo B 水平呈增高趋势,TG 水平呈降低趋势,3 组左室射血分数(LVEF)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余基线资料差异无统计学意义,见表 1。

表 1 不同 LP(a)水平患者的基线特征
Table 1 Baseline clinical characteristics of patients with different LP(a) levels

项目	例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$			P
	低水平 LP(a)组 (98 例)	中间水平 LP(a)组 (172 例)	高水平 LP(a)组 (83 例)	
一般特征				
男性	55(56.12)	103(59.88)	45(54.22)	0.656
年龄/岁	65.01 \pm 10.35	65.85 \pm 8.98	65.95 \pm 10.00	0.745
BMI/(kg \cdot m ⁻²)	26.02 \pm 2.96	26.40 \pm 3.60	25.61 \pm 3.10	0.222
收缩压/mmHg	136.42 \pm 18.21	135.08 \pm 19.91	137.01 \pm 18.85	0.720
心率/(次 \cdot min ⁻¹)	69.75 \pm 9.69	70.12 \pm 13.07	71.88 \pm 11.92	0.441
现吸烟史	32(32.65)	52(30.23)	28(33.73)	0.831
现饮酒史	26(26.53)	41(23.84)	24(28.92)	0.665
高血压	67(68.37)	122(70.93)	64(77.11)	0.330
实验室指标				
LDL-C/(mmol \cdot L ⁻¹)	2.32 \pm 0.67	2.53 \pm 0.89	2.65 \pm 0.99	<0.05
TC/(mmol \cdot L ⁻¹)	4.14 \pm 1.12	4.25 \pm 1.16	4.35 \pm 1.25	0.472
TG/(mmol \cdot L ⁻¹)	1.83 \pm 1.07	1.79 \pm 1.01	1.45 \pm 0.63	<0.05

续表 1

项目	低水平 LP(a)组 (98 例)	中间水平 LP(a)组 (172 例)	高水平 LP(a)组 (83 例)	P
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.14 ± 0.34	1.17 ± 0.27	1.19 ± 0.22	0.436
Apo A1/(g · L ⁻¹)	1.28 ± 0.26	1.29 ± 0.25	1.25 ± 0.25	0.608
Apo B/(g · L ⁻¹)	0.85 ± 0.22	0.92 ± 0.27	0.96 ± 0.29	<0.05
LP(a)/(mg · dL ⁻¹)	7.34(5.34, 87.3)	16.4(12.5, 20.9)	46.4(37.0, 63.7)	<0.01
HbA1c/%	7.82 ± 1.11	7.90 ± 1.60	7.52 ± 1.27	0.385
LVEF/%	59.43 ± 6.31	56.77 ± 8.69	56.84 ± 9.10	<0.01
术后用药				
阿司匹林	98(100.00)	170(98.84)	82(98.80)	0.533
P2Y12 抑制剂	97(98.98)	168(97.67)	82(98.80)	0.672
他汀药物	98(100.00)	170(98.84)	82(98.80)	0.559
β 受体阻滞剂	63(64.29)	115(66.86)	61(73.49)	0.396
钙通道阻滞剂	36(36.73)	50(29.07)	23(27.71)	0.328
硝酸酯类	70(71.43)	121(70.35)	60(72.29)	0.947
ACEI/ARB	46(46.94)	75(43.60)	34(40.96)	0.717
糖尿病治疗				
口服药物	61(62.24)	106(61.63)	49(59.04)	0.895
胰岛素	29(29.59)	47(27.33)	23(27.71)	0.921

注: HbA1c: 糖化血红蛋白, ACEI/ARB: 血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂。

2.2 结局事件

在 2 年的随访中,共发生 68 例 MACE 事件,其中心源性死亡 2 例(2.94%),UAP 导致的再入院 10 例(14.71%),非致死性脑卒中 4 例(5.88%),心肌缺血导致的再次血运重建 52 例(76.47%)。MACE 组患者 LP(a)水平明显高于

非 MACE 组(22.60 mg/dL vs 14.30 mg/dL, $P < 0.01$),其余实验室检查及口服用药 2 组间差异无统计学意义。术后 3 个月对主要血脂指标及糖化血红蛋白进行检测, MACE 组与非 MACE 组 LP(a)水平较术前无明显变化, 2 组 LDL-C、TC、Apo B 及 HbA1c 指标差异无统计学意义,见表 2。

表 2 MACE 组与非 MACE 组基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between the MACE group and the non-MACE group

例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	MACE 组(68 例)	非 MACE 组(285 例)	P
一般特征			
男性	41(60.29)	162(56.84)	0.605
年龄/岁	67.69 ± 9.55	65.15 ± 9.56	0.050
BMI/(kg · m ⁻²)	26.10 ± 3.83	26.11 ± 3.19	0.973
现吸烟史	23(33.82)	89(31.23)	0.679
现饮酒史	17(25.00)	74(25.96)	0.858
高血压	50(73.53)	203(71.23)	0.578
实验室指标			
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.32 ± 0.92	2.54 ± 0.85	0.092
TC/(mmol · L ⁻¹)	3.93 ± 1.11	4.32 ± 1.18	0.635
TG/(mmol · L ⁻¹)	1.51 ± 0.76	1.77 ± 0.99	0.056
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.19 ± 0.31	1.18 ± 0.30	0.680
Apo A1/(g · L ⁻¹)	1.26 ± 0.22	1.28 ± 0.26	0.665
Apo B/(g · L ⁻¹)	0.86 ± 0.27	0.92 ± 0.26	0.065
LP(a)/(mg · dL ⁻¹)	22.60(12.83, 43.32)	14.30(8.90, 24.13)	<0.01
HbA1c/%	8.05 ± 1.40	7.72 ± 1.38	0.229
LVEF/%	56.13 ± 9.38	57.84 ± 7.96	0.130

项目	MACE 组(68 例)	非 MACE 组(285 例)	P
术后用药			
阿司匹林	66(97.06)	284(99.65)	1.000
P2Y12 抑制剂	65(95.59)	282(98.95)	0.160
他汀药物	67(98.53)	283(99.30)	1.000
β 受体阻滞剂	47(69.12)	192(67.37)	0.782
钙离子通道阻滞剂	19(27.94)	90(31.58)	0.560
硝酸酯类	48(70.59)	203(71.23)	0.917
ACEI/ARB	29(42.65)	126(44.21)	0.815
糖尿病治疗			
口服药物	40(58.82)	176(61.75)	0.656
胰岛素	19(27.94)	80(28.07)	0.983
术后 3 个月实验室指标			
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.66 ± 0.50	1.65 ± 0.46	0.838
TC/(mmol · L ⁻¹)	2.65 ± 0.71	2.81 ± 0.76	0.128
Apo B/(g · L ⁻¹)	0.54 ± 0.17	0.58 ± 0.17	0.069
LP(a)/(mg · dL ⁻¹)	23.85(11.15,48.78)	15.72(7.50,29.73)	<0.01
HbA1c/%	6.91 ± 0.96	6.76 ± 0.95	0.417

2.3 高水平 LP(a)与心血管预后的关系

图 1~3 所示, Kaplan-Meier 分析显示高水平 LP(a)组患者发生 MACE 较中、低水平 LP(a)组患者显著增加(Log Rank: $P=0.001$), 且主要是通过增加血运重建的发生(Log Rank: $P=0.003$), 而在对心源性死亡、心绞痛导致的再入院、非致死性脑卒中事件方面差异无统计学意义(Log Rank: $P=0.311$)。Cox 回归分析进一步证实 $LP(a) \geq 30$ mg/dL 是糖尿病患者 PCI 术后再次血运重建的独立危险因素($HR=3.154$; 95% $CI: 1.444 \sim 6.888$; $P < 0.01$), 即使是调整相关危险因素后仍与血运重建独立相关($HR=3.169$; 95% $CI: 1.270 \sim 7.907$, $P < 0.05$), 见表 3。

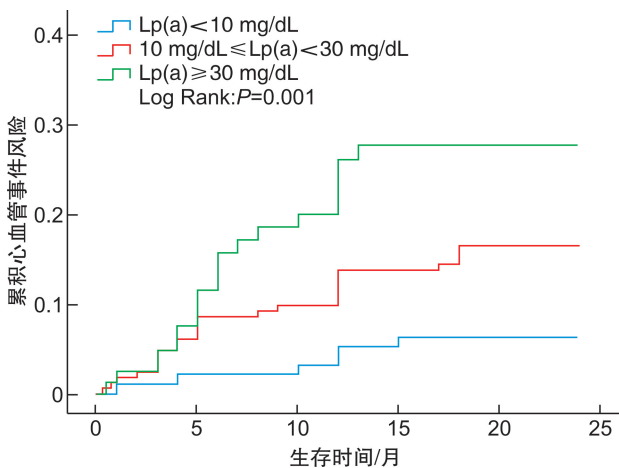


图 1 LP(a)与 MACE 的 Kaplan-Meier 分析

Figure 1 Kaplan-Meier analysis of LP(a) and MACE

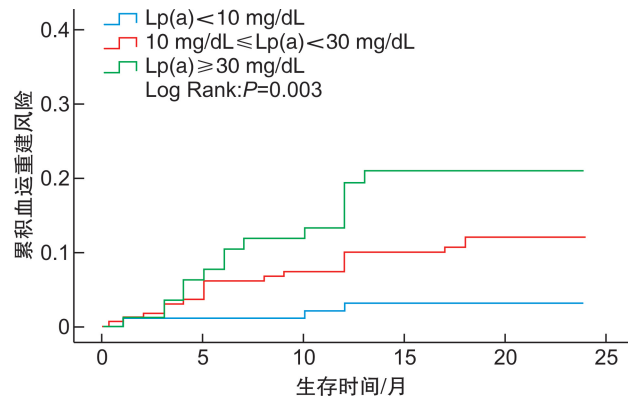


图 2 LP(a)与血运重建的 Kaplan-Meier 分析

Figure 2 Kaplan-Meier analysis of LP(a) and revascularization

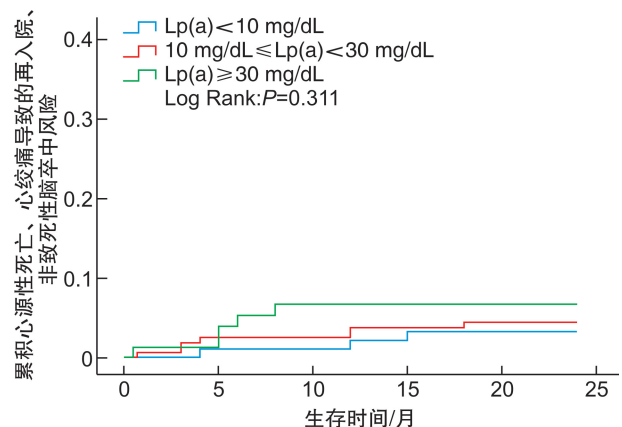


图 3 LP(a)与心源性死亡、心绞痛导致的再入院、非致死性脑卒中的 Kaplan-Meier 分析

Figure 3 Kaplan-Meier analysis of LP(a) and cardiac death, readmission caused by angina, and non-fatal stroke

表 3 LP(a)水平与 ACS 合并糖尿病患者 PCI 术后 MACE 的关系
 Table 3 Relation of LP(a) levels with MACE in diabetic patients with ACS after PCI 例(%)

项目	事件	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
MACEs					
LP(a)<10 mg/dL	12(12.24)	参照		参照	
10 mg/dL≤LP(a)<30 mg/dL	29(16.86)	1.464(0.747~2.869)	0.267	1.728(0.804~3.715)	0.161
LP(a)≥30 mg/dL	27(32.53)	3.017(1.528~5.958)	<0.01	2.722(1.200~6.173)	<0.05
心肌缺血导致的血运重建					
LP(a)<10 mg/dL	9(9.18)	参照		参照	
10 mg/dL≤LP(a)<30 mg/dL	22(12.79)	1.486(0.684~3.227)	0.317	1.712(0.716~4.093)	0.227
LP(a)≥30 mg/dL	21(25.30)	3.154(1.444~6.888)	<0.01	3.169(1.270~7.907)	<0.05
心源性死亡、心绞痛导致的再入院、非致死性脑卒中					
LP(a)<10 mg/dL	3(3.06)	参照		参照	
10 mg/dL≤LP(a)<30 mg/dL	7(4.07)	1.397(0.361~5.404)	0.628	1.686(0.337~8.434)	0.525
LP(a)≥30 mg/dL	6(7.23)	2.614(0.653~10.458)	0.174	1.425(0.216~9.383)	0.713

3 讨论

本研究通过对首次诊断 ACS 并且接受 PCI 的 T2DM 患者进行 2 年的随访发现,高水平的 LP(a)可以预测该人群 PCI 术后心血管预后,尤其是因心肌缺血导致的再次血运重建的发生。此前多项研究表明,血清 LP(a)≥30 mg/dL 与 CAD 患者心血管疾病风险增加相关,当>50 mg/dL 时,则与 MI 风险增加相关。与此研究的结果一致,本研究同样证实 MACE 组患者 LP(a)水平显著升高,通过分析 MACE 事件的组成,发现经冠状动脉造影证实的因心绞痛导致的再次血运重建比例大,在主要心血管事件中占比高。

随着人口老龄化和饮食习惯的改变,冠心病合并糖尿病患者人数大幅增加。既往研究表明,糖尿病是冠心病的主要危险因素,与非 T2DM 患者相比,T2DM 患者冠心病死亡率增加 2~4 倍^[6],冠状动脉造影通常显示多支血管硬化并且因此导致高血运重建率的发生。在糖尿病存在的情况下,高血糖引起的强氧化应激和代谢途径的各种障碍是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)迅速进展的原因。LP(a)目前被认为是冠心病独立的危险因素^[7],与残余风险相关^[8]。LP(a)主要通过干扰脂质代谢和纤溶系统引起 AS。氧化的 LP(a)促进巨噬细胞向泡沫细胞转化,从而促进斑块炎症的形成,影响斑块的稳定性。因此,在糖尿病氧化应激条件下,高水平的 LP(a)促进斑块进展,从而导致 PCI 术后血运重建的发生率。此外,糖基化的终产物参与糖尿病心血管并发症的形成和演变^[9]。高血糖和慢性高胰岛素血症共同引起血栓前状态,增加了冠状动脉粥样硬化后血栓事件的发生^[10]。LP(a)还可以竞争性抑制纤溶酶原基因(PLG)受体,从而影响纤溶酶原的形成,减少血栓的降解^[11]。与作为 AS 最强风险因素的 LDL-C 相比,LP(a)可能发挥更强的 AS 作用。除了引起 AS 的 LDL-C 成分外,LP(a)还包括 Apo A1 分子,它依靠赖氨酸结合位点

黏附在血管内皮表面,调节多种炎症通路。

本研究发现高水平的 LP(a)与 T2DM 合并 ACS 患者 PCI 后 MACE 密切相关,主要是由于增加心肌缺血导致的血运重建发生(log-rank: $P = 0.001$),而不是增加心源性死亡、心绞痛导致的再入院、非致死性脑卒中(log-rank: $P = 0.311$)。与低水平 LP(a)组相比,高水平 LP(a)组患者在短期内血运重建的风险更高($HR = 3.154$; $95\% CI: 1.444 \sim 6.888$; $P < 0.01$)。即使在调整了临床上重要的协变量后,高水平 LP(a)仍然与 T2DM 患者 PCI 后血运重建独立相关。造成这种现象的主要原因是糖尿病可引起多支血管病变,增加血运重建的可能性。在糖尿病患者中,由 LP(a)引发的促炎过程、抗纤维蛋白溶解和内皮功能障碍是导致 AS 过程的重要机制。然而,本研究未观察到 LP(a)在短期内心源性死亡、心绞痛导致的再入院、非致死性脑卒中的明显影响,这可能是由于随访时间相对较短,更严重的心血管事件没有被观察到。此外,有效的药物治疗也减少了上述严重事件的发生^[12]。

个体中 LP(a)的浓度相对恒定,不受年龄、吸烟、性别、饮食、脂质代谢或药物的影响^[13],糖尿病也不会干扰 LP(a)水平,即使在开始他汀类药物治疗的患者中也能维持稳定水平^[14]。本研究除 3 例患者不能耐受他汀药物治疗外,其余患者均接受他汀降脂治疗,在随访过程中 LP(a)水平较术前未见明显改变,因此具有良好的稳定性。研究表明 LP(a)是既往有心血管事件的 T2DM 患者不良预后的独立预测因子^[15],LP(a)可作为在 PCI 术后服用他汀类药物的糖尿病患者的残余危险因素^[5]。以往研究表明,CAD 患者中 LP(a)浓度的性别差异可预测冠状动脉血运重建^[16]。然而目前没有关于 LP(a)预测 T2DM 患者 PCI 术后血运重建的研究。本研究弥补了这一不足。

对于出现多支冠状动脉病变的糖尿病患者,CABG 优于 PCI,可获得最佳的长期生存率和生活

质量。但临床研究表明,糖尿病合并冠心病患者接受PCI治疗的比例较高,仅少数患者接受过CABG^[17]。基于安全性和合理性,根据LP(a)水平进行风险分层筛查高危患者接受CABG治疗可具有重要意义。LP(a)具有无创、检测方便、准确等优点,有望成为提供ACS合并糖尿病患者制定临床治疗方案的有利指标。

本研究结果有利于识别高LP(a)水平ACS合并糖尿病患者,通过CABG或更积极的治疗以此来减少高危人群不良心血管事件的发生。本研究有几个局限之处,首先,该研究纳入的糖尿病患者相对较少,需要在多中心、大样本人群中进一步验证。其次,随访时间短,未观察到LP(a)水平对糖尿病合并ACS患者PCI术后长期血运重建及严重心血管事件的影响。尽管前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(PCSK9)抑制剂和Apo A反义寡核苷酸可降低LP(a)水平^[18-20],但尚未确定降低LP(a)的临床益处。

综上所述,术前血清LP(a)水平升高与ACS合并T2DM患者PCI术后血运重建相关。高水平的LP(a)有助于识别高危患者,为ACS合并糖尿病患者制定再灌注治疗方案提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pandey A, McGuire DK, de Lemos JA, et al. Revascularization Trends in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG)[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9(3):197-205.
- [2] Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(11):1386-1395.
- [3] Xu N, Tang XF, Yao Y, et al. Lipoprotein(a) levels are associated with coronary severity but not with outcomes in Chinese patients underwent percutaneous coronary intervention[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(2):265-273.
- [4] Sumarjaya I, Nadha I, Lestari A. High Lipoprotein(a) Levels as a Predictor of Major Adverse Cardiovascular Events in Hospitalized-Acute Myocardial Infarction Patients[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, 16:125-132.
- [5] Takahashi N, Dohi T, Funamizu T, et al. Prognostic impact of lipoprotein (a) on long-term clinical outcomes in diabetic patients on statin treatment after percutaneous coronary intervention [J]. *J Cardiol*, 2020, 76(1):25-29.
- [6] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10):e56-e528.
- [7] 吴硕,赵志豪,史宛鑫,等.脂蛋白a在心血管疾病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12):1151-1156.
- [8] Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein(a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 126:94-102.
- [9] Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, et al. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3085756.
- [10] Picard F, Adjedj J, Varenne O. [Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease][J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2017, 66(6):385-392.
- [11] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6):692-711.
- [12] 薛强,曹雯丽,饶莉,等.血管内超声评价他汀类药物治疗不稳定型心绞痛前后冠状动脉斑块稳定性的观察[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(5):438-444.
- [13] Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebeštjen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options[J]. *Ann Med*, 2020, 52(5):162-177.
- [14] Saeed A, Sun W, Agarwala A, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 282:52-56.
- [15] Zhang Y, Jin JL, Cao YX, et al. Lipoprotein(a) predicts recurrent worse outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with prior cardiovascular events: a prospective, observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):111.
- [16] Bigazzi F, Minichilli F, Sbrana F, et al. Gender difference in lipoprotein(a) concentration as a predictor of coronary revascularization in patients with known coronary artery disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(3):158869.
- [17] Tam DY, Dharma C, Rocha RV, et al. Revascularization Strategies for the Treatment of Multivessel Coronary Artery Disease in Patients With Diabetes Mellitus[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(9):e009082.
- [18] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk[J]. *Circulation*, 2019, 139(12):1483-1492.
- [19] Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2):133-144.
- [20] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Xia S. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21):e65.

(收稿日期:2022-01-08)