

• 论著—临床研究 •
冠心病APOA1 和 Genisini 评分与冠状动脉粥样硬化
快速进展密切相关*胡晓侠¹ 黄颖¹ 伍梦佐¹ 王昌会¹

[摘要] 目的:探讨冠状动脉(冠脉)粥样硬化快速进展患者的血脂动态演变过程及影响因素。方法:收集2018年6月—2022年2月在安徽医科大学第一附属医院心内科住院,且在10(5~12)个月内进行过两次冠脉造影的患者201例,根据冠脉病变的进展,分为缓慢进展组(100例)和快速进展组(101例)。比较两组病史、用药、血管造影特征和血脂演变,采用logistic回归分析影响因素。结果:与缓慢进展组比较,快速进展组患者第1次造影时的Gensini评分更高,病变血管数更多,APOA1的差值存在统计学差异。多因素logistic回归分析结果显示,冠脉粥样硬化快速进展的独立影响因子有冠脉Gensini评分($OR=1.020, P=0.000$)和APOA1的差值($OR=6.097, P=0.029$)。结论:Genisini评分及APOA1降低幅度是冠脉粥样斑块病变快速进展的独立影响因素。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化;快速进展;APOA1;Genisini评分

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.007

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

APOA1 and Genisini score are closely associated with rapid
progression of coronary atherosclerosis

HU Xiaoxia HUANG Ying WU Mengzuo WANG Changhui

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

Corresponding author: WANG Changhui, E-mail: wangchanghui@ahmu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the dynamic evolution of blood lipids and its influencing factors in patients with rapid progression of coronary artery atherosclerosis. **Methods:** A total of 201 patients admitted to the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from June 2018 to February 2022 who underwent coronary angiography twice within 10(5-12) months were collected. According to the progression of coronary lesions, they were divided into slow progression group(100 cases) and fast progression group(101 cases). The medical history, medication, angiographic features and lipid evolution of the two groups were compared, and the influencing factors were analyzed by regression. **Results:** Compared with the slow progression group, Gensini score increased and stenosis vessels were more as well as the difference of APOA1 decreased in the fast progression group. Multivariate logistic regression analysis showed that the Gensini score($OR=1.020, P=0.000$) and APOA1($OR=6.097, P=0.029$) were the independent factors in the rapid progression of coronary atherosclerosis. **Conclusion:** Genisini score and APOA1 reduction are independent factors in the rapid progression of coronary atherosclerotic plaque.

Key words coronary atherosclerosis; rapid progression; APOA1; Genisini score

冠状动脉(冠脉)粥样硬化病变一般进展缓慢,但是部分患者病情进展迅速,为急性心血管事件的重要原因之一,且具有不可预测性^[1],因此研究冠

脉粥样硬化病变快速进展的危险因素,对预防急性心血管事件发生尤为重要。研究表明C反应蛋白(CRP)、新喋呤、基质金属蛋白酶9、细胞间黏附分子-1、脂蛋白相关磷脂酶及红细胞沉降率都和动脉粥样硬化病变快速进展密切相关^[2-5],说明炎症在动脉粥样硬化急剧进展过程中发挥了重要作用。冠脉粥样硬化病变急剧进展的糖尿病患者体内髓

*基金项目:2023年度安徽省高校自然科学基金项目(No: 2023AH053295)

¹安徽医科大学第一附属医院心血管内科(合肥,230022)
通信作者:王昌会,E-mail:wangchanghui@ahmu.edu.cn

过氧化物酶异常升高,提示氧化应激也参与动脉粥样硬化病变快速进展^[6]。此外,研究表明年龄^[7]、心率变异^[8]、骨桥蛋白^[9]和内皮素^[10]等也与动脉粥样硬化病变的快速进展存在一定关联,由此可见,冠脉粥样硬化病变快速进展受很多因素影响,但众所周知的在动脉粥样硬化病变的发生发展中发挥了重要作用的血脂代谢异常与动脉粥样硬化病变的快速进展研究相对较少。既往研究表明脂蛋白(a)[LP(a)]与冠脉粥样硬化病变快速进展密切相关^[11],甘油三酯(TG)浓度和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低幅度与非罪犯冠脉病变的快速进展存在相关性^[12],但其他血脂的动态演变是否也与冠脉粥样硬化病变的快速进展有一定的关联性,目前尚不清楚。因此,本研究探讨和冠脉粥样硬化病变缓慢进展的患者相比,冠脉粥样硬化病变快速进展患者的血脂是否存在统计学差异,同时研究血管影像学特征,分析它们对冠脉粥样硬化病变短期内快速进展的预测价值,为冠脉粥样硬化病变快速进展的防治提供临床参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年6月—2022年2月在安徽医科大学第一附属医院心内科住院,且在10(5~12)个月内进行过两次冠脉造影的患者201例,对其血脂演变及血管造影特征进行回顾性分析研究,本研究已获得医院伦理委员会批准(No: PJ2023-14-36)。排除标准:①临床失访或缺乏2次造影检查的患者;②同一患者第2次造影提示部分冠脉血管粥样硬化快速进展,而部分血管粥样硬化斑块退化。

1.2 方法

所有患者经右桡动脉途径行冠脉造影,根据两次造影结果解读,结合动脉粥样硬化快速进展的定义^[10,13]:原本管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的病变,内径减少 $\geq 10\%$;原本管腔狭窄 $< 50\%$ 的病变,内径减少 $\geq 30\%$;新发病变较正常时内径减少 $\geq 30\%$;任何程度的狭窄病变进展为完全闭塞。本研究将13个月内两次造影结果演变符合上述病变进展的患者定义为冠脉粥样硬化病变快速进展的患者,不符合上述快速进展病变特点的患者定义为冠脉粥样硬化病变缓慢进展的患者,两次造影间期可长于13个月。根据这个定义将所有入选患者分为快速进展组和缓慢进展组。收集所有入选患者的个人信息、病史及两次造影期间冠状血管特征和血生化的相关参数,比较快速进展组和缓慢进展组的组间差异,并分析两组患者血脂在两次测定期间的动态演变。

1.3 主要观察指标

外周静脉血检测的总胆固醇(TC)、TG、高密

度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(n-HDL-C)、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、载脂蛋白A1(APOA1)、载脂蛋白B(APOB)及LP(a)。

1.4 统计学处理

用SPSS 16.0软件进行数据分析,定量资料符合正态分布的数据采用 $\bar{X} \pm S$ 进行统计描述,采用 t 检验进行比较,否则采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行统计描述,采用秩和检验进行比较。计数资料用例(%)表示,采用卡方检验或确切概率法进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。为了降低各因素之间的混杂干扰作用,以单因素分析后存在统计学意义的因素为自变量,冠脉粥样硬化是否快速进展为因变量,进行logistic回归分析,探求冠脉病变快速进展的预测因子,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

两组两次造影间隔时间有统计学差异($P = 0.000$),其他如年龄、BMI、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、血糖、使用胰岛素、口服降糖药、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂和ACEI/ARB类药物无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

2.2 血管造影特点

与缓慢进展组比较,快速进展组患者第1次造影时的Gensini评分更高,病变血管数更多。见表2。

2.3 血脂演变

缓慢进展组中,与第1次比较,第2次造影期间测定的TC、n-HDL-C、LDL-C、APOB、TC/HDL-C、n-HDL-C/HDL-C、LDL-C/HDL-C及APOB/APOA1显著下降(均 $P < 0.001$),APOA1明显升高($P = 0.038$),差异有统计学意义。而快速进展组的血脂演变则不同,快速进展组中,与第1次比较,第2次造影期间测定的TC、n-HDL-C、LDL-C、APOB、TC/HDL-C、n-HDL-C/HDL-C、LDL-C/HDL-C及APOB/APOA1显著下降(均 $P < 0.05$),差异有统计学意义。

与缓慢进展组比较,快速进展组APOA1的差值存在统计学差异($P = 0.013$),其余血脂的差值两组间无差异。见表3。

2.4 影响冠脉粥样硬化快速进展的多因素分析

校正患者病变血管数后,多因素logistic回归分析结果显示,冠脉粥样硬化快速进展的独立影响因素有冠脉Gensini评分($OR = 1.020, P = 0.000$)和APOA1的差值($OR = 6.097, P = 0.029$),见表4。

表 1 患者的基线资料

Table 1 Characteristics of patients

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

项目	缓慢进展组(100 例)	快速进展组(101 例)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄/岁	59.23±11.08	60.79±11.02	-1.002	0.318
BMI/(kg/m ²)	25.22±3.89	24.62±3.21	1.182	0.238
男/女/例	60/40	69/32	1.512	0.219
吸烟史	27(27.0)	34(33.7)	1.055	0.304
饮酒史	18(18.0)	25(24.8)	1.362	0.243
高血压史	57(57.0)	53(52.5)	0.415	0.519
糖尿病史	22(22.0)	25(24.8)	0.212	0.645
冠心病史	21(21.0)	12(11.9)	3.045	0.081
血糖/(mmol/L)	5.46(4.96,6.63)	5.64(5.09,7.07)	-0.751	0.453
两次造影间期/月	12.00(9.00,19.00)	7.00(4.00,11.00)	-6.933	0.000
两次造影间期用药				
胰岛素	4(4.0)	4(4.0)	-	1.000
口服降糖药	15(15.0)	15(14.9)	0.001	0.976
β受体阻滞剂	55(55.0)	48(47.5)	1.124	0.289
ACEI/ARB类	30(30.0)	33(32.7)	0.167	0.683
钙通道阻滞剂	16(16.0)	15(14.9)	0.051	0.822
抗血小板聚集药	78(78.0)	80(79.2)	0.044	0.835
他汀类	77(77.0)	80(79.2)	0.143	0.705

表 2 患者的血管造影特征

Table 2 Angiographic characteristics of the patients

M(P₂₅, P₇₅)

参数	缓慢进展组(100 例)	快速进展组(101 例)	χ^2/Z	P
冠脉 Gensini 评分/分	22.0(11.3,46.0)	46.0(24.0,67.0)	-4.458	0.000
病变血管数/支	3.0(1.0,3.8)	3.0(2.0,4.0)	-3.148	0.002
长病变或弥漫性病变/例(%)	21(21.0)	33(32.7)	3.485	0.062

表 3 两组血脂比较

Table 3 Comparison of blood lipids between the two groups

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

指标	缓慢进展组(100 例)			快速进展组(101 例)		
	第 1 次	第 2 次	差值	第 1 次	第 2 次	差值
TC/(mmol/L)	4.04±1.04	3.45±0.73 ¹⁾	-0.58±0.89	3.95±1.13	3.43±0.94 ¹⁾	-0.52±1.01
TG/(mmol/L)	1.40	1.34	-0.22	1.43	1.46±0.73	-0.22±0.66
	(1.03,1.99)	(0.95,1.86)	(-0.47,0.21)	(1.16,2.04)		
HDL-C/(mmol/L)	1.03±0.24	1.05±0.24	0.02±0.14	1.04±0.27	0.98(0.85,1.15)	-0.01±0.21
n-HDL-C/(mmol/L)	2.99±0.97	2.41±0.70 ¹⁾	-0.58±0.87	2.91±1.02	2.41±0.86 ¹⁾	-0.51±0.93
LDL-C/(mmol/L)	2.34±0.91	1.82±0.57 ¹⁾	-0.52±0.80	2.29±0.93	1.63(1.29,2.24) ¹⁾	-0.43±0.84
VLDL-C/(mmol/L)	0.52	0.50	-0.08	0.53	0.54±0.27	-0.08±0.24
	(0.38,0.74)	(0.35,0.69)	(-0.17,0.08)	(0.43,0.75)		
APOA1/(g/L)	1.15±0.20	1.21±0.21 ¹⁾	0.06±0.18	1.17±0.22	1.17±0.22	-0.01±0.20 ²⁾
APOB/(g/L)	0.77±0.21	0.65±0.18 ¹⁾	-0.12±0.18	0.77±0.23	0.60(0.53,0.74) ¹⁾	-0.11±0.21
LP(a)/(mg/L)	175.50	171.50	-3.50	179.00	173.00	2.00
	(77.25±386.25)	(70.50,428.50)	(-49.75,41.25)	(90.50,442.00)	(79.50,431.50)	(-53.00,44.00)
TC/HDL-C	4.01±1.18	3.40±0.84 ¹⁾		3.89±1.00	3.43±0.95 ¹⁾	
n-HDL-C/HDL-C	3.00±1.14	2.40±0.82 ¹⁾		2.88±1.00	2.43±0.95 ¹⁾	
LDL-C/HDL-C	2.32±0.95	1.80±0.59 ¹⁾		2.24±0.81	1.68(1.32,2.12) ¹⁾	
APOB/APOA1	0.69±0.23	0.56±0.17 ¹⁾		0.67±0.21	0.58±0.20 ¹⁾	

与同组第 1 次比较,¹⁾P<0.05;与缓慢进展组比较,²⁾P<0.05。

表 4 冠脉粥样硬化快速进展的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of influencing factors for rapid progression of coronary atherosclerosis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
冠脉 Gensini 评分	0.020	0.005	14.192	0.000	1.020	1.010~1.031
APOA1 的差值	1.808	0.828	4.771	0.029	6.097	1.204~30.873

3 讨论

动脉粥样硬化性心血管疾病是世界范围内导致心血管疾病发病率和病死率的主要原因之一,动脉粥样硬化是其主要病理机制,血脂异常是动脉粥样硬化的危险因素,研究表明 APOA1 和 HDL-C 有抗动脉粥样硬化作用,TC、TG、n-HDL-C、LDL-C、VLDL-C、APOB 及 LP(a) 有促动脉粥样硬化作用,TC/HDL-C、n-HDL-C/HDL-C、LDL-C/HDL-C、APOB/APOA1 也和冠脉粥样硬化进展有关,因此血脂是冠脉粥样硬化防治的主要靶标^[14-19]。已有研究证实 LP(a) 与冠脉粥样硬化病变快速进展密切相关^[11],TG 升高、LDL-C 降低幅度减少及 HDL-C 降低是冠脉病变支架植入后驱动非罪犯冠脉病变进展的独立预测因子^[12,20],表明血脂异常也在动脉粥样硬化的快速进展中发挥了重要作用,但无研究表明其他血脂异常是否和快速进展有关,本研究提示无论动脉粥样斑块病变是否进展,两次造影期间测定的 TG、HDL-C、VLDL 及 LP(a) 的浓度均无统计学差异。第 2 次测定的 TC、n-HDL-C、LDL-C 和 APOB 的浓度较第 1 次明显降低,有统计学意义,上述所有血脂参数降低幅度也均无统计学意义。第 2 次测定的 TC/HDL-C、n-HDL-C/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 APOB/APOA1 比第 1 次明显降低,而对于 APOA1 来说,缓慢进展组第 2 次测定的浓度明显高于第 1 次,快速进展组两次造影期间测定的 APOA1 无统计学差异,且两组 APOA1 降低幅度有明显统计学差异。上述结论表明在动脉粥样硬化病变的降脂治疗期间,APOA1 浓度的升高和动脉粥样斑块病变非快速进展密切相关,APOA1 降低幅度是动脉粥样斑块病变快速进展的独立预测因子,因此针对 APOA1 的靶向治疗或成为动脉粥样斑块病变快速进展患者治疗突破口。样本量限制、目标人群的不同以及其他因素的影响下,研究未发现 LP(a)、TG、LDL-C 及 HDL-C 和动脉粥样斑块病变快速进展存在关联,具体为何原因,有待进一步深入研究。

研究表明 Gensini 评分反映了冠脉粥样硬化性心脏病的严重程度,和不良心血管事件的发生密切相关^[21-22],本研究证实第 1 次造影时测定的 Gensini 评分与动脉粥样斑块病变快速进展是呈正相关性的,提示第 1 次造影时冠脉粥样硬化病变越严重,病变进展越迅速,血管造影显示形态复杂的

冠脉病变更为不稳定,病变进展更迅速,显著影响冠脉病变的自然进展^[23-24],为该患者动脉粥样斑块病变快速进展的病理生理基础。

如前所述,对部分患者来说,虽然给予规范化降脂治疗,其动脉粥样硬化仍快速进展,具体机制不详,或许和易损斑块有关,其可呈跳跃式快速增长,炎症反应在其形成和进展中发挥了重要作用,该过程主要由炎性细胞参与,且受脂质递质、血流剪切力及斑块内出血等因素调控^[25]。APOA1 作为脂蛋白家族一员,不仅参与体内脂质的存储、运输和代谢,还具有抗炎作用^[26],因此我们推测 APOA1 的抗炎作用在冠脉粥样硬化快速进展中发挥了重要作用,而 Gensini 评分反映了冠脉粥样硬化性心脏病的严重程度,提示了冠脉形态的复杂性,因此血流剪切力也更强。Gensini 评分或许为血流剪切力的临床表象,其升高预示着血流剪切力的增大,参与炎症反应的调控,促进斑块进展。

综上所述,Gensini 评分和治疗期间 APOA1 浓度的演变和冠脉粥样斑块病变快速进展与否密切相关,特别是治疗期间 APOA1 浓度的演变,或为将来治疗快速进展的冠脉粥样硬化患者提供诊疗思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression [J]. *Circ Res*, 2015, 117(1): 99-104.
- [2] Xu YL, Li JJ, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein level predicts rapid progression of non-target atherosclerotic lesions in patients with stable angina after stenting [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(19): 3022-3029.
- [3] Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris [J]. *Circulation*, 2004, 110(13): 1747-1753.
- [4] Xin H, Gong HP, Cai SL, et al. Elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with progression of nonculprit lesions after percutaneous coronary intervention [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2013, 230(2): 97-102.
- [5] Del RI, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid

- progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6):1118-1123.
- [6] Kataoka Y, Shao M, Wolski K, et al. Myeloperoxidase levels predict accelerated progression of coronary atherosclerosis in diabetic patients: insights from intravascular ultrasound [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2):377-383.
- [7] 王娟, 许浩博, 张海鹏, 等. 年龄对冠心病患者冠状动脉非靶病变快速进展的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(6):538-545.
- [8] Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(8):1979-1985.
- [9] Mazzone A, Parri MS, Giannesi D, et al. Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(3):179-187.
- [10] Zouridakis EG, Schwartzman R, Garcia-Moll X, et al. Increased plasma endothelin levels in angina patients with rapid coronary artery disease progression [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(17):1578-1584.
- [11] Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a) [J]. *Circulation*, 1995, 91(4):948-950.
- [12] 陈文明, 李东宝, 陈晖, 等. 冠状动脉病变支架后非罪犯病变快速进展的预测因子 [J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(1):90-94.
- [13] Shah P, Bajaj S, Virk H, et al. Rapid progression of coronary atherosclerosis: a review [J]. *Thrombosis*, 2015, 2015:634983.
- [14] Sundjaja JH, Pandey S. Cholesterol Screening [M]. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID:32809729.
- [15] Păunică I, Mihai AD, Ștefan S, et al. Comparative evaluation of LDL-C/T, non-HDL/HDL ratio, and ApoB/ApoA1 in assessing CHD risk among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(12):108634.
- [16] Zhang Y, Wu NQ, Li S, et al. Non-HDL-C is a better predictor for the severity of coronary atherosclerosis compared with LDL-C [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(10):975-981.
- [17] Muscella A, Stefano E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(1):H76-H88.
- [18] Hatmi ZN, Jalilian N, Pakravan A. The relationship between premature myocardial infarction with TC/HDL-C ratio subgroups in a multiple risk factor model [J]. *Adv J Emerg Med*, 2019, 3(3):e24.
- [19] 陈桢玥, 孙燕依. Lp(a) 离成为下一个干预靶点还有多远 [J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(9):664-666.
- [20] Yin ZX, Zhou YJ, Liu XL, et al. Clinical predictors for progression of nonintervened nonculprit coronary lesions despite low-density lipoprotein cholesterol less than 1.8 mmol/l after successful stent implantation [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(1):49-54.
- [21] Wang KY, Zheng YY, Wu TT, et al. Predictive value of gensini score in the long-term outcomes of patients with coronary artery disease who underwent PCI [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:778615.
- [22] He Q, Zhang P, Li Y, et al. The application of Gensini score and IL-1ra in assessing the condition and prognosis of patients with coronary artery disease [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):10421-10427.
- [23] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3):226-235.
- [24] Tsiamis E, Toutouzas K, Synetos A, et al. Prognostic clinical and angiographic characteristics for the development of a new significant lesion in remote segments after successful percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143(1):29-34.
- [25] 田进伟, 符亚红. 动脉粥样硬化易损斑块快速进展机制与临床治疗进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4):277-280.
- [26] Bhale AS, Venkataraman K. Leveraging knowledge of HDLs major protein ApoA1: Structure, function, mutations, and potential therapeutics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113634.

(收稿日期:2023-11-17)