

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.06.024

稳定型心绞痛患者 ApoB/ApoAI 与左心室射血分数的相关性研究

王丹宇^{1,2}, 王军奎², 胡 苏², 赵秀娟^{3△}

1. 青海红十字医院急诊 ICU, 青海西宁 810000; 2. 陕西省人民医院心血管内一科, 陕西西安 710068; 3. 西北妇女儿童医院超声中心, 陕西西安 710061

摘 要:目的 探讨稳定型心绞痛患者载脂蛋白 B(ApoB)/载脂蛋白 AI(ApoAI)与左心室射血分数(LVEF)的关系。方法 选取行冠状动脉造影后确诊为稳定型心绞痛的患者 148 例,根据 ApoB/ApoAI 的比值分为低危组(<0.8)98 例和高危组(≥ 0.8)50 例,行心脏彩超记录左心室射血分数(LVEF),以及记录其他临床指标检测值。结果 高危组患者的血小板体积分布宽度(PDW)、LVEF 水平低于低危组,D-二聚体(D-D)、低密度脂蛋白(LDL)水平高于低危组($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,LVEF 与 ApoB/ApoAI 呈负相关($r=-0.280, P=0.003$)。行受试者工作特征(ROC)曲线计算 LVEF 预测 ApoB/ApoAI 升高的曲线下面积(AUC)为 0.644,在该研究人群中,当 LVEF 切点值取 61.0%时,其预测 ApoB/ApoAI 升高的效能最高,灵敏度为 58.1%,特异度为 68.6%。结论 在稳定型心绞痛患者中,ApoB/ApoAI 与 LVEF 水平具有负相关性。

关键词:稳定型心绞痛; 载脂蛋白 B; 载脂蛋白 AI; 左心室射血分数

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)06-0801-04

Study on correlation between ApoB/ApoAI and left ventricular ejection fraction in patients with stable angina pectoris

WANG Danyu^{1,2}, WANG Junkui², HU Su², ZHAO Xiujuan^{3△}

1. ICU, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, China; 2. First Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China; 3. Ultrasonic Center, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between ApoB/ApoAI and the left ventricular ejection fraction (LVEF) in the patients with stable angina pectoris. **Methods** One hundred and forty-eight cases of stable angina definitely diagnosed by coronary angiography were selected and divided into the low-risk group (ApoB/ApoAI <0.8 , 98 cases) and high-risk group (ApoB/ApoAI ≥ 0.8 , 50 cases) according to the ApoB/ApoAI ratio. The color echocardiography was performed to record LVEF and other clinical indicators also recorded. **Results** The platelet volume distribution width (PDW) and LVEF level in the high-risk group were lower than those in the low-risk group, while the levels of D-dimer (D-D) and low-density lipoprotein (LDL) were higher than those in the low-risk group ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that LVEF was negatively correlated with ApoB/ApoAI ($r=-0.280, P=0.003$). The receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated using LVEF to predict the area under the curve (AUC) for ApoB/ApoAI elevation was 0.644. In this study population, when the LVEF initial value was 61.0%, its efficiency for predicting ApoB/ApoAI increase was the highest, with a sensitivity of 58.1% and a specificity of 68.6%. **Conclusion** In the patients with stable angina pectoris, ApoB/ApoAI has a negative correlation with the LVEF level.

Key words: stable angina pectoris; ApoB; ApoAI; left ventricular ejection fraction

稳定型心绞痛(SAP)又称劳力型心绞痛,是在冠状动脉严重狭窄的基础上,由于心肌负荷增加引起心肌急剧、短暂缺血与缺氧的临床综合征。本研究以 SAP 患者作为研究对象,探讨载脂蛋白 B(ApoB)/载脂蛋白 AI(ApoAI)与左心室射血分数(LVEF)的相

关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 顺序选取 2017 年 11 月至 2018 年 3 月在陕西省人民医院心血管内一科因心前区不适自愿进行冠状动脉造影并确诊为 SAP 的患者。排除心

肌梗死,严重肝、肾功能不全,肺部感染,血液系统疾病,自身免疫性疾病,近期服用抗血小板药物的患者。共纳入研究对象 148 例,均为汉族,其中男 105 例、女 43 例,年龄 18~70 岁、中位年龄 57.96 岁。SAP 诊断标准:符合我国 2007 年颁布的《慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南》中的相关标准,经冠状动脉造影证实左冠状动脉前降支、回旋支及右冠状动脉至少有 1 支狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测方法 患者入院后收集 SAP 相关的传统危险因素,如性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、脑血管疾病病史等,高血压、糖尿病、脑血管疾病的诊断分别参照 2010 年《中国高血压防治指南》《中国糖尿病防治指南》《急性缺血性卒中患者早期管理指南》中的相关标准。记录所有入组患者是否服用他汀类药物。所有患者采血前至少禁食 10 h,次日清晨空腹采集桡静脉血 5 mL,采用迈瑞血细胞分析仪 BC-5800、日立 7600 全自动生化仪及配套试剂盒对红细胞体积分布宽度(RDW)、血小板体积分布宽度(PDW)、尿酸(UA)、肌酐(CRE)、低密度脂蛋白(LDL)、D-二聚体(D-D)、视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素-C(CysC)及载脂蛋白水平进行检测,ApoAI、ApoB 通过免疫比浊法测定,计算 ApoB/ApoAI。所有检测过程符合临床检验中心质控标准。

冠状动脉造影:所有冠状动脉造影均在陕西省人民医院心导管室进行,常规经股动脉或桡动脉穿刺,采用 Judkins 法,左冠状动脉不同角度至少投照 4 个体位,右冠状动脉不同角度至少投照 2 个体位,必要时增加需要的角度进行投照。所有图像结论均经两位高年资心脏介入医师判读,造影结果采用定量计算机分析(QcA)系统测定冠状动脉狭窄程度。

LVEF 测量方法:采用 Philips IE33 彩色多普勒超声诊断仪,根据指南^[1]进行参数测量。由 1 名经验丰富的超声科医师应用实时三维超声心动图技术,采用双尖 Simpson 法,在心尖四腔切面和心尖二腔切面勾勒出心内膜界限,同时测定心腔长度(从二尖瓣环平面到心尖部长度),电脑计算出左心室舒张末期容积和收缩末期容积,计算 LVEF。

1.2.2 分组 ApoB/ApoAI < 0.8 为低危组;ApoB/ApoAI ≥ 0.8 为高危组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用 Spearman 相关分析 LVEF 与 ApoB/ApoAI 的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算 LVEF

预测 ApoB/ApoAI 升高的曲线下面积(AUC),并使用公式 $\sqrt{(1-\text{灵敏度})^2+(1-\text{特异度})^2}$ 计算 LVEF 距 ROC 曲线的距离,最小值定义为最适切点值,预测 ApoB/ApoAI 升高的最适切点值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较 低危组 98 例,高危组 50 例。低危组与高危组在年龄,性别,合并高血压、糖尿病、脑血管疾病,使用他汀类药物及冠状动脉病变支数,UA、CRE、RBP、CysC 水平方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。高危组患者的 PDW、LVEF 水平低于低危组;高危组患者的 D-D、LDL 水平高于低危组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 一般资料在两组间比较

项目	低危组($n=98$)	高危组($n=50$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.71 $\pm$ 7.73	56.92 $\pm$ 7.74	0.172
男/女(n/n)	68/30	37/13	0.559
高血压(n)	47	27	0.487
糖尿病(n)	19	14	0.095
脑血管疾病(n)	11	7	0.625
使用他汀类药物(n)	65	32	0.921
冠状动脉病变支数(n)			
单支	90	46	
双支	8	4	1.000
三支	0	0	
RDW($\bar{x} \pm s$, %)	13.33 $\pm$ 1.04	13.04 $\pm$ 0.66	0.218
PDW($\bar{x} \pm s$, fL)	15.88 $\pm$ 2.56	14.96 $\pm$ 2.64	0.040
D-D($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.48 $\pm$ 0.12	1.21 $\pm$ 0.88	0.014
UA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	308.55 $\pm$ 88.19	313.91 $\pm$ 98.22	0.737
CRE($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	69.80 $\pm$ 17.36	73.19 $\pm$ 17.73	0.266
RBP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	40.32 $\pm$ 13.73	50.53 $\pm$ 39.49	0.207
CysC($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.90 $\pm$ 0.23	0.92 $\pm$ 0.22	0.625
LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.83 $\pm$ 0.56	2.58 $\pm$ 0.72	0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	59.49 $\pm$ 6.91	55.74 $\pm$ 9.22	0.015

2.2 LVEF 与 ApoB/ApoAI 的相关性分析 使用 Spearman 相关对 LVEF 与 ApoB/ApoAI 的相关性进行分析,结果显示 LVEF 与 ApoB/ApoAI 呈负相关($r=-0.280, P=0.003$)。

2.3 ROC 曲线分析 LVEF 预测 ApoB/ApoAI 升高的 AUC 为 0.644,见图 1。本研究对不同 LVEF 距曲线的距离进行了计算,当切点值为 61%时,此时距曲线距离为 0.524,为最小距离,说明当 LVEF=61.0%是预测 ApoB/ApoAI 升高的最适切点值,其灵敏度为 58.1%,特异度为 68.6%。当 LVEF $< 61\%$ 时,需要

警惕 ApoB/ApoAI 升高,见表 2。

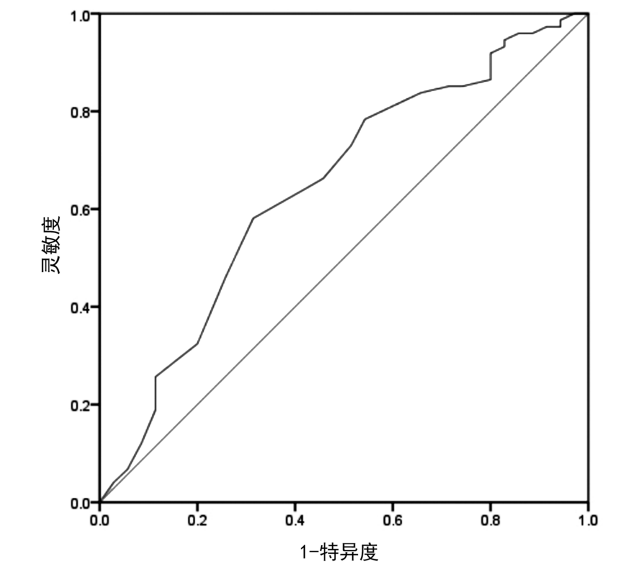


图 1 LVEF 预测 ApoB/ApoAI 升高的 ROC 曲线

表 2 LVEF 取不同值时预测 ApoB/ApoAI 的灵敏度、特异度及距曲线距离

LVEF(%)	灵敏度	特异度	距曲线距离
34.00	1.000	0.029	0.971
46.00	0.932	0.171	0.832
53.00	0.865	0.200	0.811
58.00	0.784	0.457	0.584
59.00	0.730	0.486	0.581
60.00	0.662	0.543	0.568
61.00	0.581	0.686	0.524
62.00	0.459	0.743	0.599
63.00	0.324	0.800	0.705
68.00	0.041	0.971	0.959

3 讨论

近年来,随着对 SAP 研究的逐渐深入,人们对载脂蛋白的研究也日益增多。血清 ApoB 是 LDL 的核心蛋白,是致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的结构蛋白,大量研究提示,ApoB 通过促进炎症反应及斑块形成导致动脉粥样硬化的发生^[2-4]。ApoAI 是高密度脂蛋白的主要成分,具有抗氧化、抗炎、促进胆固醇逆转运及抑制动脉粥样硬化的作用^[5]。既往大量研究已经证实,LDL 在动脉粥样硬化和冠心病的发生、发展中发挥着重要的作用,是动脉粥样硬化的致病性因素。其机制可能是氧化型 LDL 具有毒性,巨噬细胞在 CD36 受体与氧化型 LDL 结合过程中,释放大量细胞激肽,从而募集免疫细胞到血管内膜,引发炎症反应,导致血管收缩、血流减慢、动脉狭窄,从而损伤冠状动脉内皮细胞功能,导致冠心病的发生^[6-7]。近年的研

究发现,ApoB/ApoAI 增加是心血管疾病的危险因素^[8]。ApoB/ApoAI 可作为血浆抗动脉粥样硬化和促动脉粥样硬化之间平衡的指标,也是诊断动脉粥样硬化及预测风险的重要指标^[9]。加拿大某研究所通过对来自 52 个国家约 3 万名首发心肌梗死患者和健康对照者进行的病例对照研究发现,ApoB/ApoAI 每上升 1 个标准差,心肌梗死的发病风险上升 59%(中国人为 77%)^[10]。该研究中,中国健康对照人群的 ApoB/ApoAI 均值为 0.65(男 0.66,女 0.62)。本研究中,研究对象为 SAP 患者,以 ApoB/ApoAI<0.8 为低危组,ApoB/ApoAI≥0.8 为高危组进行分组研究。

一项对 29 个国家的 45 277 例 SAP 患者进行 4 年的随访跟踪研究发现,SAP 仅与心血管疾病死亡、心肌梗死或中风有一定关联,而心力衰竭与冠状动脉血运重建的关联显著^[11]。有研究显示,LVEF 对 SAP 的风险预测及预后评估有重要作用^[12]。国内相关研究发现,心绞痛患者 ApoAI 水平与 LVEF 具有相关性^[13]。可能与以下机制相关:当冠状动脉血流突然中断,心肌组织发生急性缺血坏死,导致心肌结构和功能损伤。左心室每搏量下降所致低动脉压可减少冠状动脉的血流灌注,从而进一步加重心肌缺血、扩大梗死范围。另外,左心室排空障碍使心室前负荷增加,心室壁张力增大,心内膜下心肌灌注进一步减少,使 LVEF 下降,而 LVEF 下降可进一步加重缺血反应,形成恶性循环。鞘磷脂作为一种新兴的脂蛋白分子,与冠心病(心绞痛、心肌梗死均属于冠心病)独立相关^[14]。鞘磷脂主要存在于 ApoB 中,可能通过促进炎症反应而在左心室功能障碍过程中发挥作用。鞘磷脂水平与 SAP 发生风险呈正相关,与 LVEF 水平呈负相关。血清中可溶性 ST2(sST2)是新近发现的参与动脉粥样硬化发生、发展过程的新型标志物^[15]。高水平的 sST2 显著增加冠心病的患病风险。在心肌细胞和心肌成纤维细胞受到牵拉刺激时,sST2 释放增加。孙爱梅等^[16]研究发现,随着 LVEF 的降低,sST2 水平升高。本研究发现,LVEF 与 ApoB/ApoAI 呈负相关。当 LVEF 为 61.0%时,预测 ApoB/ApoAI 升高的能力最强。

综上所述,在 SAP 患者中使用 LVEF 一定程度上可以预测 ApoB/ApoAI,二者呈相关性。LVEF 作为临床上重要的评估指标为所有心血管疾病住院患者的常规测量数据,以 LVEF 预测 ApoB/ApoAI 可在一定程度上提高动脉粥样硬化性疾病,特别是 SAP 的诊断效能,也可在一定程度上评估心血管事件发生的概率,从而避免重复、多余的检查,减轻患者经济负

担。目前临床没有将 ApoB、ApoAI 作为常规检查项目,临床医师可通过常规测量 LVEF 从而预测 ApoB/ApoAI,进而决定是否需要进一步开展相关检查。

参考文献

- [1] LANG R M, BADANO L P, MOR-AVI V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(3): 233-271.
- [2] MA C, GUROL M E, HUANG Z, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2019, 93(19): e1-e13.
- [3] HARPER C R, JACOBSON T A. Using apolipoprotein B to manage dyslipidemic patients: time for a change[J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(5): 440-445.
- [4] PENCINA M J, D'AGOSTINO R B, ZDROJEWSKI T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C[J]. Eur J Preventive Cardiol, 2015, 22(10): 1321-1327.
- [5] SHAO B H. Site-specific oxidation of apolipoprotein AI impairs cholesterol export by ABCA1, a key cardioprotective function of HDL[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(3): 490-501.
- [6] MOTAMED M, NARGESI A A, HEIDARI B, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL) to LDL Ratio (ox-LDL/LDL) and ox-LDL to High-Density Lipoprotein Ratio (ox LDL/HDL) [J]. Clin Lab, 2016, 62(9): 1609-1617.
- [7] AL KASAB S, CASSARLY C, LE N A, et al. Postprandial clearance of oxidized low-density lipoprotein in patients with stroke due to atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(3): 488-493.
- [8] SCHIANCA G P C, PEDRAZZOLI R, ONOLFO S, et al. ApoB/ApoAI ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21(6): 406-411.
- [9] PARK J H, HONG K S, LEE J, et al. Deep subcortical infarct burden in relation to apolipoprotein B/AI ratio in patients with intracranial atherosclerotic stenosis[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(4): 671-680.
- [10] MCQUEEN M J, HAWKEN S, WANG X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): a case-control study[J]. Lancet, 2008, 372(9634): 224-233.
- [11] EISEN A, BHATT D L, STEG P G, et al. Angina and future cardiovascular events in stable patients with coronary artery disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry[J]. J Am Heart Association, 2016, 5(10): e004080.
- [12] MILLER A L, DIB C, LI L, et al. Left Ventricular ejection fraction assessment among patients with acute myocardial infarction and its association with hospital quality of care and evidence-based therapy use[J]. Circ Cardiovasc Qual, 2012, 5(5): 662-671.
- [13] 邓娟娟, 陈新忠, 朱慧铭, 等. 老年冠心病患者血清脂蛋白 a 与肾小球滤过率估测值、左室射血分数的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3665-3666.
- [14] CHEN X, SUN A, ZOU Y, et al. Impact of sphingomyelin levels on coronary heart disease and left ventricular systolic function in humans[J]. Nutr Metab, 2011, 8(1): 25-29.
- [15] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines [J]. Circulation, 2013, 128(16): 1810-1812.
- [16] 孙爱梅, 刘婷, 陈还珍. 可溶性 ST2 对冠心病的危险分层价值及其与心功能的关系[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(1): 19-23.

(收稿日期: 2019-04-15 修回日期: 2019-08-06)