

· 临床研究 ·

非低密度脂蛋白胆固醇对 ACS 患者经皮冠脉介入治疗的预后

李 渊, 王 熙, 李 标, 韩 震, 姚金良, 陈 璐, 马雪兴, 徐桂冬*

南京医科大学附属苏州市立医院北区心脏内科, 江苏 苏州 215008

[摘要] 目的:探讨血清甘油三酯(triglycerides, TG)水平对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者经皮冠脉介入治疗预后的影响。方法:2011年5月—2018年7月在本科确诊并接受冠脉介入治疗的ACS患者340例,依据TG水平分为: TG正常组(TG < 1.7 mmol/L, n=189), TG轻度升高组(1.7 ≤ TG < 2.3 mmol/L, n=81), TG升高组(TG ≥ 2.3 mmol/L, n=70)。比较三组患者的手术成功率及近、远期的不良心脏事件(MACE)发生情况。结果:3组的手术成功率分别为98.3%, 96.3%, 和97.1%, 无统计学差异($P > 0.05$);住院期间及出院30 d内死亡、支架内血栓、急性心力衰竭、靶血管血运重建、消化道出血及总MACE发生率,三组间比较无统计学差异。术后长期随访观察,再次心肌梗死、靶血管再次血运重建的比率TG轻度升高组和TG升高组明显高于TG正常组(3.7% vs. 4.3% vs. 0.7%, $P=0.039$; 9.9% vs. 8.6% vs. 3.2%, $P=0.047$); TG轻度升高组和TG升高组,总MACE也明显高于TG正常组(42.0% vs. 38.6% vs. 22.2%, $P=0.001$); 3组间在再次心肌梗死($P=0.047$)、靶血管再次血运重建($P=0.007$)及总MACE($P=0.001$)的Kaplan-Meier生存曲线的差异有统计学意义,但死亡在3组的Kaplan-Meier生存曲线无统计学差异($P > 0.05$)。结论: TG升高的患者,远期主要心血管不良事件发生风险特别是再次心肌梗死和靶血管再次血运重建的风险明显升高,预后差。

[关键词] 急性冠脉综合征;甘油三酯;经皮冠脉介入治疗

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)12-1795-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20191220

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的发生、发展中起着决定性作用。近年来,发现甘油三酯(triglycerides, TG)也是参与ASCVD发生、发展的一个重要危险因素,被认为是接受标准降脂治疗残余风险的主要危险因素之一^[1]。本研究主要探讨分析TG水平对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者经皮冠脉介入治疗预后的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

纳入2011年5月—2018年7月在苏州市立医院北区心脏内科确诊并接受冠脉介入治疗的ACS患者476例,依据美国胆固醇教育计划第3版成人治

疗指南及中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)^[2-3],最终入选340例,年龄(65.32 ± 11.22)岁,男266例(78.24%),女74例(21.76%)。入选标准:①经心脏血清标志物、心电图及冠脉造影确诊;②入院后完成血脂相关检测;③依从性较好、规律服用冠心病二级预防治疗药物者。排除标准:①经诊断高TG血症,正接受服用贝特类药物治疗的患者;②有重症胰腺炎病史者;③ TG > 5.65 mmol/L;④术后未按医嘱规律服用冠心病二级预防治疗药物者;⑤CKD4-5期的患者。根据入院后空腹检测的TG水平,依据中国ASCVD一级预防人群血脂合适水平和异常分层标准分为三组: TG正常组(TG < 1.7 mmol/L, n=189), TG轻度升高组(1.7 ≤ TG < 2.3 mmol/L, n=81), TG升高组(TG ≥ 2.3 mmol/L, n=70)。研究经本院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 方法

术前嚼服拜阿司匹林300 mg、氯吡格雷片300~600 mg或替格瑞洛180 mg。经皮桡动脉或股动脉入路行选择性冠脉造影术及PCI术,由于纳入患者均置入药物洗脱支架,故术后口服双联抗血小板药

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金项目(2017NJMU155)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: laosheng2006@163.com

物至少1年,即拜阿司匹林 100 mg 4次/d、氯吡格雷片 75 mg 4次/d或替格瑞洛 90 mg 2次/d。

入院次日采集空腹静脉血测定血糖和血脂,包括血清总胆固醇(TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C,血标本检测由苏州市立医院临检中心实验室承担,检测仪器为贝克曼库尔特生化分析系统。ACS诊断标准依据参考文献^[4]。患者出院后门诊复诊、电话随访形式长期随访,电话随访为主。随访内容包括院外临床症状、服药情况,术后9~12个月复查冠脉造影、心超,以及死亡、心绞痛、再次心肌梗死、靶血管再次血运重建、心力衰竭等不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。

1.3 统计学方法

采用SPSS25.0版本统软件包进行数据的统计学处理。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)。多个样本间均数的比较采用单因素方差分析。采用Kaplan-Meier生存曲线检验比较不同TG水平组的无事件生存是否存在差别。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料

三组患者除年龄、TC、TG、HDL-C、非高密度脂蛋白比较三组间差异有统计学意义外(P 均 < 0.001),其余血液检测指标和相关疾病发病率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 冠脉介入治疗情况比较

三组的手术成功率分别为 98.3%、96.3%和 97.1%,无统计学差异($P > 0.05$,表1);手术时间、病变类型、病变支数、人均支架置入数以及术后TIMI危险评分等指标三组间比较无明显差异($P > 0.05$,表1)。

2.3 住院期间及出院后随访情况比较

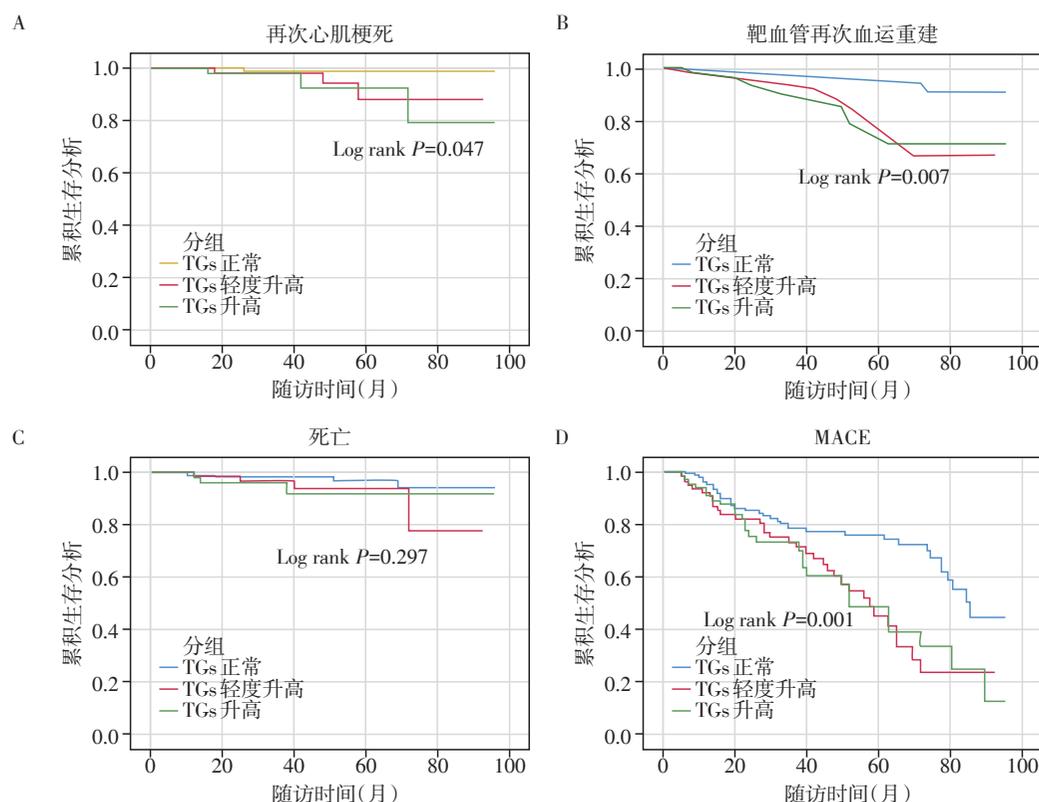
住院期间及出院30 d内,在服药情况、死亡、急性心力衰竭、靶血管血运重建、消化道出血及总MACE发生率方面,三组间比较无统计学差异。术后长期随访观察,人均随访3.09年(随访时间12~96个月),失访率9.2%,服药情况三组间差异无统计学意义。随访期血脂情况,LDL-C三组总体达标,除TC、LDL-C外,TG、HDL三组间差异有统计学意义。TG轻度升高组和TG升高组的再次心肌梗死发生率(3.7%、4.3%)、靶血管再次血运重建的比率(9.9%、8.6%),以及总MACE发生率(42.0%、38.6%)明显高于TG正常组(0.7%、3.2%、22.2%),差异有统计学意义($P=0.039$ 、 $P=0.047$ 、 $P=0.001$)。三组间在再次心肌梗死、靶血管再次血运重建及总MACE的Kaplan-Meier生存曲线有明显差异(P 值分别为0.047, 0.007, 0.001,图1),但三组间在死亡的Kaplan-Meier生存曲线无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究发现,住院期间及出院后30 d内,TG轻度升高组和TG升高组的死亡、急性心力衰竭、靶血管血运重建、消化道出血及总MACE发生率高于TG正常组,但差异也无统计学意义。对纳入研究的患

表1 三组冠脉介入治疗情况比较 [n(%)]

基本特征	总数(n=340)	TG正常组(n=189)	TG轻度升高组(n=81)	TG升高组(n=70)	检验统计量	P值
手术成功率	332(97.6)	186(98.3)	78(96.3)	68(97.1)		0.496
手术时间(min)	63.00 ± 17.00	64.55 ± 17.13	61.19 ± 16.27	60.86 ± 17.26		0.165
病变类型						
A型	122(35.88)	70(37.1)	30(37.0)	22(31.4)		0.702
B型	117(34.41)	63(33.1)	29(35.8)	25(35.7)		0.905
C型	83(24.41)	38(19.9)	22(27.2)	23(32.9)		0.082
病变血管数						
单支	134(39.4)	83(43.9)	28(34.6)	23(32.9)		0.158
双支	97(28.5)	50(26.2)	26(32.1)	21(30.0)		0.600
三支	109(32.1)	56(29.6)	27(33.3)	26(37.1)		0.484
人均置入支架(个)	1.82 ± 0.86	1.78 ± 0.86	1.84 ± 0.85	1.93 ± 0.89		0.457
术后TIMI评分(分)						
1	3(0.9)	1(0.7)	1(1.2)	1(1.4)		0.416
2	5(1.47)	2(1.0)	2(2.5)	1(1.4)		0.716
3	332(97.65)	186(98.3)	78(96.3)	68(97.1)		0.491



A:再次心肌梗死;B:再次血运重建;C:总心血管不良事件;D:死亡分析。

图1 Kaplan-Meier生存曲线分析不同TG组的无事件生存情况

者也进行了长期的随访观察,结果发现,TG轻度升高组和TG升高组的再次心肌梗死发生率、靶血管再次血运重建的比率明显高于TG正常组($P < 0.05$),同时总体MACE发生率也明显高于TG正常组($P < 0.05$),差异有统计学意义。

LDL-C是ASCVD患者进行一级、二级预防的主要干预靶点,尽管应用他汀类药物标准治疗降低LDL-C水平,但心血管残余风险仍较高^[5]。最新研究认为^[6],TG是独立于LDL-C以外的参与ASCVD发生、发展的危险因素。Klempfner等^[7]报道,TG高于正常值的患者,全因死亡风险增加。Brian等^[8]研究发现,降低TG与降低LDL-C有类似并且独立的心血管获益。本研究也发现,合并不同水平TG的ACS患者,再次心肌梗死、靶血管再次血运重建及总MACE的Kaplan-Meier生存曲线有明显差异(P 值分别为0.047,0.007,0.001),有统计学意义,但三组间在死亡的Kaplan-Meier生存曲线无统计学差异($P > 0.05$),提示TG轻度升高组和TG升高组的再次心肌梗死、靶血管再次血运重建的无事件生存累积风险低于TG正常组。

目前的研究还没有充分的证据表明什么样的TG水平可以预防MACE的发生。Peter等^[9]研究发

现,ASCVD合并TG(2.26~5.64 mmol/L)发生主要心血管事件的风险明显高于对照组(TG < 1.69 mmol/L)的患者,并且非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中、冠脉血管血运重建的风险也明显高于对照组,不稳定心绞痛、心血管死亡的发生与对照组相比无统计学差异,本研究结果与之类似。Kajikawa等^[10]研究发现,血清TG水平升高明显增加首次MACE发生风险,TG > 100 mg/dL与冠心病接受最佳药物治疗患者的心血管主要不良事件发生风险独立相关,正常高值的TG也应给予如高TG同等的重视进而预防心血管事件的发生。Gregory等^[11]研究发现,在dal-OUTCOMES研究,稳定心绞痛近期发生急性冠脉综合征的患者,空腹血清TG水平与ACS发生后近期、远期的风险相关,TG基线的五分位数,最高/最低五分位数的风险比为1.61 ($> 175/\leq 80$ mg/dL);在MIRACL研究中,强化降脂降低心肌缺血,TGs基线的三分位数,最高/最低三分位数的风险比为1.51 ($> 195/\leq 135$ mg/dL),TG对ACS患者的近、远期风险独立于LDL-C。

临床实践中,尽管在规范的冠心病二级预防药物治疗情况下包括标准的抗血小板、降LDL-C药物治疗,ACS患者术后的MACE发生率仍很高,在对再

次心肌梗死、靶血管再次血运重建的患者进行冠脉造影及腔内影像学检查时发现,小部分患者为支架贴壁不良或膨胀不全造成的支架内明显内膜增生再狭窄及支架内血栓外,大部分患者是冠脉或支架内新生动脉粥样硬化。最近研究提供了有关血清TG在ASCVD病因途径作用的强有力证据,也提示TG可能是ASCVD的一个病因而不仅仅是一个ASCVD疾病风险的生物标志物^[12]。血清TG是富含TG脂蛋白(TRLs)的重要组成部分,TG核心组成成分CM、VLDLs在血液循环中被位于血管壁的脂蛋白脂肪酶分解成CM残粒、VLDLs残粒,富含TG脂蛋白和CM、VLDL-C的残粒,容易穿透动脉壁,在没有氧化修饰的情况下能被巨噬细胞表面的清道夫受体直接清除,导致泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化斑块的形成^[13],它们很可能参与了这部分患者新生动脉粥样硬化的发生、发展,进而增加了ACS患者远期风险。近期有研究发现,高TG和低HDL-C患者存在较高的炎性状态,并且提出TG与CRP水平呈正相关,也有研究表明^[14],CRP与HDL-C水平存在负相关,CRP作为炎性反应的重要标志物,能够诱发炎症介质、刺激单核/巨噬细胞活化,炎症的激活也可能是动脉粥样硬化发生、发展及斑块不稳定及粥样硬化斑块发生破裂血栓形成发生急性冠脉事件的主要因素。

本研究为回顾性非随机对照研究,同时受纳入样本量的限制,研究结果存在一定局限性,但本研究仍在继续观察降低TG水平能否进一步降低再次心肌梗死、血运重建的发生风险,最大程度降低心血管残余风险改善ACS患者。

[参考文献]

- [1] Navar AM. The evolving story of triglycerides and coronary heart disease risk[J]. JAMA, 2019, 321(4): 347-349
- [2] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The 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) [J]. JAMA, 2001; 285 (19): 2486-2497
- [3] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953
- [4] Kimura K, Kimura T, Ishihara M et al. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome [J]. Cir J, 2019, 83(5): 1085-1196
- [5] Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges [J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(1): 1-10
- [6] Ohmura H. Triglycerides as residual risk for atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Circ J, 2019, 25, 83 (5): 969-970
- [7] Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, et al. Elevated triglyceride level is independently associated with increased all-cause mortality in patients with established coronary heart disease: twenty-two-year follow-up of the bezafibrate infarction prevention study and registry [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016, 9(2): 100-108
- [8] Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-Lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease [J]. JAMA, 2019, 321(4): 364-373
- [9] Toth PP, Granowitz C, Hull M, et al. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: A real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7 (15): e008740
- [10] Kajikawa M, Maruhashi T, Kishimoto S, et al. Target of triglycerides as residual risk for cardiovascular events in patients with coronary artery disease-post hoc analysis of the FMD-J study A [J]. Circ J, 2019, 83(5): 1064-1071
- [11] Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins [J]. J Am Coll Cardiol. 2015, 65(21): 2267-2275
- [12] Dron JS, Hegele RA. Genetics of triglycerides and the risk of atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep. 2017, 19(7): 31
- [13] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (2): 537-557
- [14] 庄乾, 姚应水, 沈冲, 等. C反应蛋白基因多态性与低高密度脂蛋白胆固醇的关联研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(6): 774-780

[收稿日期] 2019-03-23