

高血压患者高密度脂蛋白与颈动脉粥样硬化的关系

李丽君, 张 慧, 郭新红, 徐 勇
解放军总医院 心内科, 北京 100853

摘要:目的 观察高血压患者的高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 及载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I) 水平与颈动脉粥样硬化的关系。方法 我科 2013 年 1 月 - 2015 年 12 月共 208 例高血压患者, 根据是否存在颈动脉硬化斑块分为颈动脉粥样硬化组和非颈动脉粥样硬化组。所有患者均在入院后检测血压、血脂和颈动脉超声, 应用 Logistic 回归分析影响颈动脉粥样硬化发生的因素。结果 颈动脉粥样硬化组患者血浆 ApoA-I 和 HDL-C 水平显著降低 [ApoA-I, 动脉硬化组 (1.34 ± 0.28) ng/L vs 非动脉硬化组 (1.48 ± 0.22) ng/L, $P < 0.05$; HDL-C, 动脉硬化组 (0.93 ± 0.24) pmol/L vs 非动脉硬化组 (1.14 ± 0.37) pmol/L, $P < 0.05$]; ApoA-I 水平与颈动脉粥样硬化发生显著负相关 ($OR: 0.130$, 95% $CI: 0.025 \sim 0.677$, $P=0.015$), 而 HDL-C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性在纠正 ApoA-I 水平后消失。结论 在高血压颈动脉粥样硬化患者中, ApoA-I 和 HDL-C 水平均降低, 相对于 HDL-C, ApoA-I 能更好地预测颈动脉粥样硬化的发生。

关键词: 高密度脂蛋白胆固醇; 载脂蛋白 A-I; 高血压; 颈动脉粥样硬化

中图分类号: R 544.1 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)10-1046-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.10.008

网络出版时间: 2016-08-19 10:33 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160819.1033.002.html>

Association between high density lipoprotein and carotid atherosclerosis in patients with hypertension

LI Lijun, ZHANG Hui, GUO Xinhong, XU Yong

Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: XU Yong. Email: yongxu301@163.com

Abstract: Objective To investigate the association between components of high density lipoprotein- cholesterol (HDL-C) and Apolipoprotein A-I (ApoA-I) and carotid atherosclerosis in patients with hypertension. **Methods** Two hundred and eight consecutive patients diagnosed with hypertension were enrolled in this study, and they were divided into atherosclerosis group and non-atherosclerosis group. Plasma ApoA-I and HDL-C were measured in all patients. Logistic regression analysis was used to assess independent predictors for presence of carotid atherosclerosis in patients with hypertension. **Results** The concentrations of plasma ApoA-I and HDL-C were significantly lower in atherosclerosis group than non-atherosclerosis group [ApoA-I, (1.34 ± 0.28) ng/L vs (1.48 ± 0.22) ng/L, $P < 0.05$; HDL-C, (0.93 ± 0.24) pmol/L vs (1.14 ± 0.37) pmol/L, $P < 0.05$]. There was a negative correlation between ApoA-I and carotid atherosclerosis in hypertension after further adjustment for HDL-C ($OR: 0.130$, 95% $CI: 0.025-0.677$, $P=0.015$), whereas the association between HDL-C and carotid atherosclerosis was noticeably absent after inclusion of ApoA-I in the model. **Conclusion** HDL-C and ApoA-I are protective factors of carotid atherosclerosis in patients with hypertension, however in comparison with HDL-C, ApoA-I is more likely to predict carotid atherosclerosis in hypertension.

Keywords: high density lipoprotein cholesterol; apolipoprotein A-I; hypertension; carotid atherosclerosis

高血压是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的主要传统危险因素, 而颈动脉粥样硬化是评估全身动脉粥样硬化性疾病相对简单、便宜且可重复使用的非创伤性指标。若干大型前瞻性研究显示颈动脉粥样硬化是心血管疾病的独立预测因子^[1]。高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 是一种具有多种生物学活性的异质脂蛋白, 主要由蛋白质和脂质构成。大量基础研究显示其具有重要的抗 AS 功能^[2]。临床上检测的高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 代表 HDL 上的胆固醇含量, 大量研究显示 HDL-C 水平

与冠心病的发生率呈显著负相关^[3-4]。同时有研究发现 HDL 的结构蛋白 - 载脂蛋白 AI (apolipoprotein A-I, ApoA-I) 较 HDL-C 能更好地预测冠心病的发生^[5-6], ApoA-I 对于高血压患者的 AS 预测作用是否优于 HDL-C 尚不明确。因此, 本研究通过检测高血压患者血浆 HDL-C 和 ApoA-I 含量, 探讨高血压患者的 HDL 不同组分与颈动脉粥样硬化的关系。

资料和方法

1 对象 选取 2013 年 1 月 - 2015 年 12 月在我院心内科住院并确诊的高血压患者 208 例, 其中男性 133 例, 女性 75 例, 病人年龄为 $18 \sim 40(32 \pm 7)$ 岁。根据超声结果是否存在颈动脉硬化斑块分为颈动脉粥样硬化组和非颈动脉粥样硬化组。颈动

收稿日期: 2016-05-24

基金项目: 解放军总医院苗圃基金 (13KMM04)

作者简介: 李丽君, 女, 博士, 主治医师。Email: lilij2008@126.com

通信作者: 徐勇, 男, 博士, 主任医师。Email: yongxu301@163.com

动脉硬化斑块诊断标准(局部血管壁增厚并达到以下任一标准):1)局部内中膜厚度 ≥ 1.3 mm;2)局限性隆起突入管腔 > 2.5 mm;3)局部内中膜厚度超过周边内中膜厚度 $\geq 50\%$ 。高血压的诊断标准按《中国高血压防治指南2010》,在未使用抗高血压药物的情况下,收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg;既往有高血压病史,目前正在用抗高血压药,血压虽然 $< 140/90$ mmHg亦诊断为高血压。排除标准:继发性高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、严重肝肾功能损害、急性感染、近期外伤、自身免疫性疾病、恶性肿瘤晚期、住院前服用降脂药物的患者不纳入本次研究。

2 方法 所有病人均在入院后检测SBP、DBP,测量身高、体质量,并计算体质量指数(body mass index, BMI),在次晨空腹状态抽血化验指标包括血总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、HDL-C、Apo A-I、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)和血尿酸(uric acid, UA)等。所有患者在住院期间均行颈动脉超声检查。颈动脉超声检测由专人操作,检测仪器为SC2000型彩色多普勒超声诊断仪,使用血管超宽频探头,频率为7.5 MHz。患者取平卧头仰位,分别检测两侧颈动脉起始2 cm处,距颈总动脉分叉处1 cm、分叉处和颈内动脉,颈外动脉起始处。分别检出各部位的血管壁形态、组织结构。

3 统计学分析 采用SPSS13.0统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数的比较采用独立样本的 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析和Logistic多元回归分析高血压患者颈动脉粥样硬化的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组基线资料比较 共有208例患者,其中颈动脉粥样硬化组145例,无颈动脉粥样硬化对照组63例。颈动脉粥样硬化组平均年龄较大[(43 \pm 5)岁]且多为男性(70.3%)。此外,糖尿病(31.7%)和吸烟(33.1%)患者比例均显著高于对照组。颈动脉粥样硬化组的三酰甘油、血糖水平均明显高于对照组,而HDL-C水平和ApoA-I水平则显著低于

对照组($P < 0.01$)。两组TC、LDL-C以及尿酸水平差异无统计学意义。见表1。

2 影响高血压患者颈动脉粥样硬化发生的相关因素分析 我们将单因素分析中具有统计学差异的因素(性别、年龄、病程、糖尿病病史、吸烟史、舒张压、HDL-C、ApoA-I)纳入Logistic回归模型进行多因素分析。结果显示年龄、糖尿病史、吸烟史是颈动脉粥样硬化发生的危险因素,而高ApoA-I水平是颈动脉粥样硬化的保护因素($OR : 0.130, 95\% CI : 0.025 \sim 0.677, P=0.015$)。见表2。

3 HDL不同组分与高血压患者颈动脉粥样硬化发生的关系 HDL-C和ApoA-I是HDL的主要组分,HDL-C水平和ApoA-I水平间存在高度相关性(简单直线相关分析显示 $r=0.626, P=0.000$)。我们分别将HDL-C及ApoA-I纳入Logistic回归模型中(模型1和模型2),校正因素包括性别、年龄、病程、糖尿病史、吸烟史、血糖、TC、TG、LDL-C水平;模型3将HDL-C和ApoA-I同时进行校正。结果显示,校正了基础危险因素(性别、年龄、糖尿病史、吸烟史、血糖、LDL-C水平)后HDL-C水平与高血压患者颈动脉粥样硬化发生负性相关,但在校正了ApoA-I水平后其相关性无统计学意义($OR : 0.281, 95\% CI : 0.041 \sim 1.926, P=0.196$)。而校正了HDL-C水平后ApoA-I水平仍与高血压患者颈动脉粥样硬化发生高度负相关($OR : 0.130, 95\% CI : 0.025 \sim 0.677, P=0.015$)。见表2。

表1 颈动脉粥样硬化患者和无颈动脉粥样硬化患者的基线临床资料

Tab. 1 Clinical characteristics of patients in two groups

	Carotid AS group (n=145)	Non carotid AS group (n=63)	<i>P</i>
Gender			
Male (n, %)	102(70.3)	31(49.2)	0.004
Age (yrs)	43 \pm 5	37 \pm 4	0.001
Duration (yrs)	5.1 \pm 4.4	2.7 \pm 3.7	0.006
DM (n, %)	46(31.7)	7(11.1)	0.002
Smoking (n, %)	48(33.1)	8(12.7)	0.002
SBP (mmHg)	155 \pm 24	147 \pm 19	0.073
DBP (mmHg)	102 \pm 16	94 \pm 14	0.014
Examination			
FBG (mmol/L)	4.97 \pm 0.95	4.82 \pm 0.66	0.365
TG (mmol/L)	1.96 \pm 1.37	1.61 \pm 0.99	0.157
TC (mmol/L)	4.42 \pm 1.11	4.39 \pm 0.76	0.879
HDL-C (mmol/L)	0.93 \pm 0.24	1.14 \pm 0.37	0.006
LDL-C (mmol/L)	2.77 \pm 0.97	2.69 \pm 0.69	0.660
ApoA-I (mg/L)	1.34 \pm 0.28	1.48 \pm 0.22	0.006
Scr (μ mol/L)	77.73 \pm 22.49	74.01 \pm 17.83	0.380
UA (μ mol/L)	385.07 \pm 117.49	370.26 \pm 100.84	0.525

表 2 Logistic 回归分析 HDL-C、ApoA-I 水平与颈动脉粥样硬化发生的关系

Tab. 2 Logistic regression analysis for relationship between HDL-C/ApoA-I and carotid atherosclerosis in hypertensive patients

	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age	1.050(1.021-1.081)	0.001	1.049(1.021-1.070)	0.001	1.059(1.028-1.090)	0.001
DM	3.044(1.265-7.324)	0.013	4.012(1.742-8.654)	0.021	4.290(1.742-10.565)	0.002
Smoking	2.611(1.012-6.865)	0.005	3.429(1.732-11.105)	0.001	4.969(1.856-13.305)	0.001
HDL-C	0.477(0.237-0.961)	0.038			0.281(0.041-1.926)	0.196
ApoA-I			0.112(0.022-0.569)	0.008	0.130(0.025-0.677)	0.015

讨 论

本研究显示,在高血压患者中,合并颈动脉粥样硬化的患者多为男性,且糖尿病和吸烟患者比例均显著高于对照组,这与既往其他研究一致。Wang 等^[7]观察了 686 例中老年患者,结果显示年龄、收缩压、体质量指数和糖尿病史是颈动脉内中膜增厚的强效预测因子。而 Rosvall 等^[8]纳入了 3 426 例存在心血管危险因素的患者,随访 16 年发现,男性和糖尿病与颈动脉分叉处内中膜增厚进展相关,提示积极控制血压、血糖等危险因素有助于延缓动脉粥样硬化的发生。

泡沫细胞的聚集是动脉粥样硬化斑块形成的主要病理基础,动脉粥样硬化斑块的巨噬泡沫细胞含有大量酯化和非酯化胆固醇(胆固醇酯和游离胆固醇),而胆固醇逆转则是将多余胆固醇从巨噬细胞等外周组织转运回肝,这被认为是 HDL 抗动脉粥样硬化的主要机制^[9-10]。然而大量研究显示,单纯升高 HDL-C 并不能减少颈动脉内中膜厚度及心血管事件的发生^[11]。相对于简单的 HDL-C 测定,HDL 的胆固醇逆转作用才是其抗动脉粥样硬化作用的核心^[12]。大量研究显示,与胆固醇逆转相关的是 HDL 颗粒而不是 HDL-C^[13],而 ApoA-I 是构成 HDL 颗粒的主要组成部分,占 HDL 蛋白含量的 70%,是参与 HDL 抗 AS 作用的重要载体。ApoA-I 通过合成 HDL 颗粒,作用于 ABCA-I 转运,激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶,并作为肝清道夫受体的配体发挥胆固醇逆转作用^[14]。因此 ApoA-I 不仅是决定 HDL 水平的主要因素,也是 HDL 发挥胆固醇逆转的主要载体^[15],Thompson 等^[16]对包含 6 333 例冠心病患者的 21 个临床研究进行荟萃分析后得出,低水平的 ApoA-I 与冠心病发生相关($RR : 1.62, 95\% CI : 1.43 \sim 1.83, P < 0.001$)。

HDL-C 检测的是 HDL 中的胆固醇成分,在一定程度上可以反映出人体内循环血液中 HDL 的

水平。既往大量流行病学研究显示,HDL-C 水平与冠心病发病率呈负相关,而低 HDL-C 是 CHD 的独立危险因素^[9]。然而近年来,对于 HDL-C 在动脉粥样硬化中的作用,研究结果存在差异。一项糖尿病预防研究中,HDL-C 与颈总动脉内中膜增厚相关,但在校正了年龄、性别等因素后,HDL-C 与颈动脉粥样硬化发生无显著相关性^[7]。在本研究中,两组患者的 LDL-C、TC 差异均无统计学意义,而颈动脉粥样硬化组的 HDL-C 显著低于非颈动脉粥样硬化组;在纠正了性别、年龄、糖尿病病史、吸烟史、血糖、TC、TG、LDL-C 等常规危险因素后,HDL-C 与高血压患者颈动脉粥样硬化的发生存在负相关;但在纠正 ApoA-I 水平后,HDL-C 对于高血压患者颈动脉粥样硬化的预测能力消失($OR : 0.281, 95\% CI : 0.041 \sim 1.926, P=0.196$)。而 ApoA-I 在纠正 HDL-C 水平后仍与颈动脉粥样硬化呈显著负相关($OR : 0.130, 95\% CI : 0.025 \sim 0.677, P=0.015$)。这与 PRIME 回顾性研究结论相似^[17-18]。Van der Steeg 等^[19]对欧洲癌症和营养前瞻性研究 (EPIC) 进行的回顾性分析显示 HDL-C 在纠正年龄、性别、吸烟等基础危险因素后与主要冠脉事件呈显著负相关,但进一步行亚组分析后显示当 HDL-C $> 81.2 \text{ mg/ml}$ 时却失去与 MCE 间的负性相关($OR : 0.60, 95\% CI : 0.35 \sim 1.03, P=0.07$)。在纠正了 ApoA-I 因素后,HDL-C 与主要冠脉事件虽然仍呈负相关,但也失去统计学意义($OR : 0.87, 95\% CI : 0.74 \sim 1.03, P=0.10$)。因此相对于高密度脂蛋白胆固醇,高密度脂蛋白中的载脂蛋白 A-I 能更好地预测高血压患者颈动脉粥样硬化的发生。

参考文献

- Morito N, Inoue Y, Urata M, et al. Increased carotid artery plaque score is an Independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease [J]. J Cardiol, 2008, 51 (1) : 25-32.
- Feig JE, Feig JL, Kini AS. Statins, atherosclerosis regression and

- HDL : Insights from within the plaque [J] . *Int J Cardiol*, 2015, 189 (189) : 168–171.
- 3 Voight BF, Peloso GM, Orho–Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction : a mendelian randomisation study [J] . *Lancet*, 2012, 380 (9841) : 572–580.
 - 4 Haase CL, Tybjærg–Hansen A, Qayyum AA, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease : a Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54, 500 individuals [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (2) : E248–E256.
 - 5 Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease [J] . *Trends Mol Med*, 2011, 17 (10) : 594–603.
 - 6 Florvall G, Basu S, Larsson A. Apolipoprotein a1 is a stronger prognostic marker than are HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men [J] . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61 (12) : 1262–1266.
 - 7 Wang HM, Chen TC, Jiang SQ, et al. Association of conventional risk factors for cardiovascular disease with IMT in middle–aged and elderly Chinese [J] . *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30 (4) : 759–768.
 - 8 Rosvall M, Persson M, Östling G, et al. Risk factors for the progression of carotid intima–media thickness over a 16–year follow–up period : the Malmö Diet and Cancer Study [J] . *Atherosclerosis*, 2015, 239 (2) : 615–621.
 - 9 Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease [J] . *JAMA*, 2009, 302 (18) : 1993–2000.
 - 10 Khera AV, Cuchel M, De La Llera–Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high–density lipoprotein function, and atherosclerosis [J] . *N Engl J Med*, 2011, 364 (2) : 127–135.
 - 11 Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J] . *N Engl J Med*, 2012, 367 (22) : 2089–2099.
 - 12 AIM–HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J] . *N Engl J Med*, 2011, 365 (24) : 2255–2267.
 - 13 Tan HC, Tai ES, Sviridov D, et al. Relationships between cholesterol efflux and high–density lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes mellitus [J] . *J Clin Lipidol*, 2011, 5 (6) : 467–473.
 - 14 Lee JY, Parks JS. ATP–binding cassette transporter AI and its role in HDL formation [J] . *Curr Opin Lipidol*, 2005, 16 (1) : 19–25.
 - 15 Rothblat GH, Phillips MC. High–density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport [J] . *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21 (3) : 229–238.
 - 16 Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease : a literature–based meta–analysis of prospective studies [J] . *J Intern Med*, 2006, 259 (5) : 481–492.
 - 17 Rader DJ, Tall AR. The not–so–simple HDL story : Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? [J] . *Nat Med*, 2012, 18 (9) : 1344–1346.
 - 18 Luc G, Bard JM, Ferri è res J, et al. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A–I, lipoprotein A–I, and lipoprotein A–I/A–II in prediction of coronary heart disease : the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction [J] . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22 (7) : 1155–1161.
 - 19 Van Der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, et al. High–density lipoprotein cholesterol, high–density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A–I : significance for cardiovascular risk : the IDEAL and EPIC–Norfolk studies [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (6) : 634–642.