

脂蛋白磷脂酶 A₂、非高密度胆固醇与 颈动脉粥样硬化程度的相关性研究

来佳成^{1,2}, 韩永生^{1,2}

(安徽医科大学附属省立医院急救医学中心, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 研究脂蛋白磷脂酶 A₂、非高密度脂蛋白胆固醇与颈动脉粥样硬化程度的关系,探索 Lp-PLA₂ 联合 non-HDL-C 预测颈动脉粥样硬化程度的应用价值。方法 回顾性分析 2019 年 10 月~2020 年 4 月就诊于中国科学技术大学附属第一医院急救中心,并同时行 Lp-PLA₂ 检测和颈动脉评估的患者 226 例临床资料,根据颈动脉评估情况分为对照组($n=58$)、轻度病变组($n=118$)、重度病变组($n=50$),比较各组一般资料、Lp-PLA₂、non-HDL-C 水平,分析 Lp-PLA₂ 与 non-HDL-C 的相关性。结果 病变组与对照组糖尿病、高同型半胱氨酸、肾功能不全占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$),轻度病变组与重度病变组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);三组间 Lp-PLA₂、non-HDL-C、斑块计数两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$);线性相关分析结果显示, Lp-PLA₂ 与 non-HDL-C 呈线性相关($r=0.465, P<0.001$)。结论 Lp-PLA₂、non-HDL-C 与颈动脉粥样硬化程度显著相关,提示两者可用于颈动脉粥样硬化程度的预测,进一步提升评价效果的可靠性。

关键词:脂蛋白磷脂酶 A₂;非高密度脂蛋白胆固醇;颈动脉粥样硬化

中图分类号:R543.4

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.09.030

文章编号:1006-1959(2021)09-0115-04

Study on the Correlation Between Lipoprotein Phospholipase A₂, Non-high-density Cholesterol and the Degree of Carotid Atherosclerosis

LAI Jia-cheng^{1,2}, HAN Yong-sheng^{1,2}

(Emergency Medicine Center, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China)

Abstract: Objective To study the relationship between lipoprotein phospholipase A₂, non-high-density lipoprotein cholesterol and the degree of carotid atherosclerosis, and explore the application value of Lp-PLA₂ combined with non-HDL-C in predicting the degree of carotid atherosclerosis. Methods A retrospective analysis of the clinical data of 226 patients in the emergency center of the First Affiliated Hospital of the USTC from October 2019 to April 2020, and who underwent Lp-PLA₂ detection and carotid artery assessment, were retrospectively analyzed. According to the assessment of carotid artery, they were divided into control group ($n=58$), mild disease group ($n=118$), and severe disease group ($n=50$). The general data, Lp-PLA₂, non-HDL-C levels of each group were compared, and the correlation between Lp-PLA₂ and non-HDL-C was analyzed. Results There was a statistically significant difference in the proportion of diabetes, high homocysteine, and renal insufficiency between the diseased group and the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the mild disease group and the severe disease group ($P>0.05$). Pairwise comparisons of Lp-PLA₂, non-HDL-C, and plaque counts among the three groups showed statistically significant differences ($P<0.05$). The results of linear correlation analysis showed that Lp-PLA₂ was linearly correlated with non-HDL-C ($r=0.465, P<0.001$). Conclusion Lp-PLA₂ and non-HDL-C are significantly related to the degree of carotid atherosclerosis, suggesting that both can be used to predict the degree of carotid atherosclerosis, and further improve the reliability of the evaluation effect.

Key words: Lipoprotein phospholipase A₂; Non-high-density lipoprotein cholesterol; Carotid atherosclerosis

随着世界经济的发展,以心血管病为代表的慢性非传染性疾病(non-communicable chronic diseases, NCD)的导致的负担日趋加重^[1]。据调查发现,中国目前动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)约 1100 万,患病率逐年上升,且每年因心血管事件导致的死亡人数也不断升高,居于死亡原因首位^[2]。因此,动脉粥样硬化疾病的早期诊断、治疗对于预防严重心血管事件的发生极为重要。尽管到目前为止,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)被认为是主要的致动脉粥样硬化因素,当

LDL-C 降至极低的水平时,各危险层级动脉硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)事件发生率均有下降^[3]。研究表明^[4],非高密度脂蛋白胆固醇(non high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)可以更全面的反应致动脉粥样硬化脂蛋白的含量,2014 年英国国家卫生保健卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)首次正式提出采用 non-HDL-C 作为 ASCVD 的风险评价指标。2016 年的 ESC/EAS 指南、2018 年的 AHA 指南均提出采用 non-HDL-C 用于 ASCVD 的管理指标^[5,6],可见 non-HDL-C 的地位越来越受重视。炎症反应在动脉粥样硬化发生、发展起了重要作用。脂蛋白磷脂酶 A₂(lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)一种存在于斑块坏死核心和纤维帽中的炎症标志物,研究表明其与 ASCVD 事件发生有着联系^[7,8]。本文就 Lp-PLA₂、non-HDL-C 与颈动脉粥样硬化病变程度之间

基金项目:1. 安徽省重点研究与开发计划项目(编号:1804h08020291);2. 安徽省科技重大专项(编号:201903a07020027)

作者简介:来佳成(1995.6-),男,浙江杭州人,硕士,住院医师,主要从事冠心病相关研究

通讯作者:韩永生(1978.10-),男,安徽肥东人,博士,副主任医师,主要从事冠心病相关研究

的关系进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年10月~2020年4月在中国科学技术大学附属第一医院急救中心就诊,并同时行Lp-PLA₂检测和颈动脉评估的患者226例,其中男性145例,女性81例;急性脑梗死60例,急性心肌梗死13例,脑供血不足46例,冠心病39例,肺部感染52例,其他16例。按照颈动脉动脉硬化程度分为3组,将无颈动脉狭窄的58例设为对照组,颈动脉狭窄程度<50%的119例设为轻度病变组,颈动脉狭窄程度≥50%的50例设为重度病变组。轻度病变组与重度病变组合称为病变组。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:年龄<75岁,既往无心脑血管事件病史;排除标准:既往行颈动脉内膜剥脱术或颈动脉支架植入术。

1.3 方法 收集患者一般资料,包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、高同型半胱氨酸、肾功能不全及吸烟史;实验室指标包括入院次日晨空腹采集的TG、TC、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、Lp-PLA₂。收集住院期

间颈动脉评估(颈动脉B超/头颈部CTA)结果。根据评估结果进行斑块计数,统计双侧颈总动脉、双侧颈动脉球部、双侧颈内动脉6个部位,每增加1部位出现斑块,计数增加1。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用ANOVA检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验;对Lp-PLA₂与non-HDL-C采用线性相关分析统计; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.001$ 表示统计学意义显著。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 三组年龄、性别、高血压史、吸烟史、TC、TG、HDL-C、LDL-C、VLDL-C比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);病变组与对照组糖尿病、高同型半胱氨酸、肾功能不全占比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),轻度病变组与重度病变组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);三组间Lp-PLA₂、non-HDL-C、斑块计数两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 一般资料[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组($n=58$)	轻度病变组($n=118$)	重度病变组($n=50$)
年龄(岁)	59.79±7.87	62.29±9.54	62.28±7.93
性别	33(56.90)	80(67.80)	32(64.00)
高血压	18(31.03)	39(33.05)	19(38.00)
糖尿病	15(25.86)	55(46.61) ^a	26(52.00) ^a
高同型半胱氨酸	2(3.45)	18(15.25) ^a	6(12.00) ^a
肾功能不全	0	6(5.08) ^a	2(4.00) ^a
吸烟	14(24.14)	35(29.66)	17(34.00)
Lp-PLA ₂ (ng/ml)	89.29±41.15	103.92±37.89 ^a	121.06±43.28 ^{ab}
TC(mmol/L)	3.86±0.92	4.07±1.17	4.00±0.92
TG(mmol/L)	1.36±0.77	1.64±0.96	1.40±0.56
Non-HDL-C(mmol/L)	2.80±0.63	2.98±0.73 ^a	3.14±0.65 ^{ab}
HDL-C(mmol/L)	1.04±0.27	0.96±0.25	0.95±0.23
LDL-C(mmol/L)	2.08±0.76	2.25±0.91	3.05±0.79
VLDL-C(mmol/L)	0.74±0.25	0.85±0.35	0.82±0.17
斑块计数(枚)	0	2.33±1.17 ^a	3.3±1.15 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度病变组比较,^b $P < 0.05$

2.2 三组Lp-PLA₂、non-HDL-C水平比较 不同颈动脉粥样硬化程度比较结果显示,non-HDL-C水平随动脉粥样硬化程度的加深而增高,三组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);当颈动脉粥样硬化程度不断进展,Lp-PLA₂水平逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图1、图2。

2.3 Lp-PLA₂、non-HDL-C线性相关分析 线性相关分析显示,Lp-PLA₂与non-HDL-C呈正相关($r = 0.465, P < 0.001$),表明当Lp-PLA₂增大时,non-HDL-C同步增大,见图3。

3 讨论

2018年发布的全球疾病负担调查结果显示^[9],NCD所致死亡占全球死亡总数的72.3%,其中缺血性心脏病占NCD达66.7%。据Beaglehole等在《Lancet》上发表的一项研究预测,到2030年时,NCD将占全球死亡人数的3/4以上,仅心血管疾病1项在低收入国家造成的死亡人数将超过传染病、孕产妇和围产期疾病以及营养障碍的总和^[10]。随着我国经济的快速发展,疾病谱也随之发生了明显变化,缺血性心脏病已成为国人的主要致残和死亡原

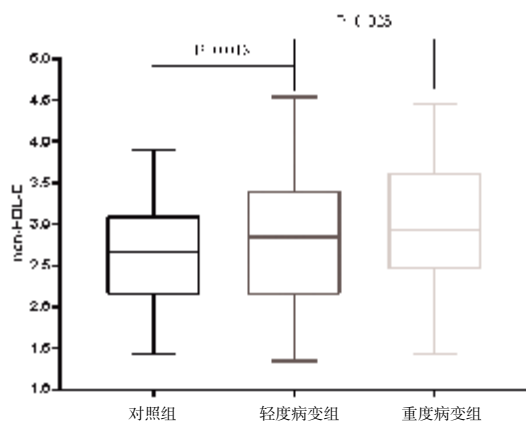


图 1 颈动脉粥样硬化程度与 non-HDL-C 的关系

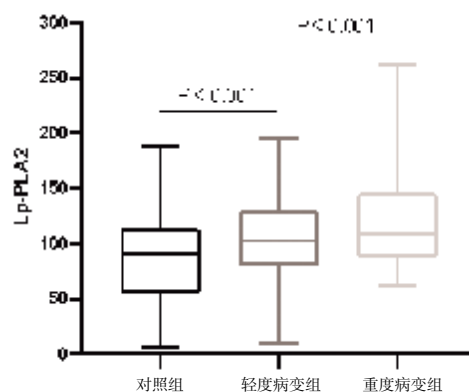


图 2 颈动脉粥样硬化程度与 Lp-PLA2 的关系

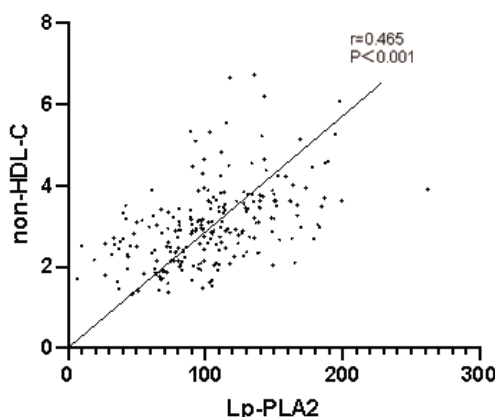


图 3 Lp-PLA2 与 non-HDL-C 的关系

因^[2]。ASCVD 早期诊断、治疗以及疾病进展程度的监测是减少 ASCVD 对于社会、医疗负担的重要举措。

研究显示^[11],颈动脉在全身动脉粥样硬化早期即出现病变,可作为临床早期检测血管病变的窗口血管。颈动脉斑块作为动脉粥样硬化疾病的独立危险因素^[12],可用于评价全身血管动脉粥样硬化情况,颈动脉斑块程度可充分反应颈动脉动脉粥样硬化程度,斑块所致血管狭窄程度直观显示动脉粥样硬化严重性。本研究引入斑块计数简化反映颈动脉斑块负荷,旨在更加充分评估颈动脉粥样硬化程度。

Lp-PLA₂ 是一种血管特异性炎症生物标志物,由巨噬细胞、T 淋巴细胞、单核细胞和动脉粥样硬化斑块中的肥大细胞共同产生,属于磷脂酶 A₂ 中一个类型,可以水解 LDL-C 表面以及斑块内的用于修饰的磷脂成分^[7],来致使内皮功能障碍^[8],进而促使斑块炎症以及斑块中坏死核心的形成。既往研究显示^[13],Lp-PLA₂ 在严重颈动脉狭窄及具有不稳定斑块的患者血液中明显升高,表明了与颈动脉动脉粥样硬化之间具有相关性。本研究结果显示,Lp-PLA₂ 浓度与颈动脉动脉粥样硬化程度有明显相关性,与既往研究结果相似。随颈动脉粥样硬化程度加深,血清 Lp-PLA₂ 浓度不断增加,表明 Lp-PLA₂ 用于颈动脉动脉粥样硬化程度评估的可靠性。

2018 年 AHA 血脂指南已将 non-HDL-C 作为评价血脂管理的主要目标,越来越多的证据表明非 HDL-C 在预测动脉粥样硬化性心血管病的作用^[6]。有研究指出^[14],早期高水平 non-HDL-C 患者在今后 25 年内发生心血管事件风险远高于低水平 non-HDL-C 患者,充分肯定了 non-HDL-C 与动脉粥样硬化性心血管疾病的关系。ESC 指南建议将高危心血管事件风险患者 non-HDL-C 控制在 2.6 mmol/L 以下,将中低位心血管风险患者 non-HDL-C 控制在 3.4 mmol/L 以下^[5]。在本研究中,non-HDL-C 浓度与颈动脉粥样硬化程度存在显著相关性,印证了 non-HDL-C 对于动脉粥样硬化程度的预测能力。对 Lp-PLA₂ 与 non-HDL-C 进行线性相关分析,结果提示两者存在显著正相关,进一步表明两者的协同能力,在动脉粥样硬化性心血管病重的预测能力。

本研究通过研究发现 Lp-PLA₂、non-HDL-C 与颈动脉粥样硬化程度显著相关,提示了两者用于颈动脉动脉粥样硬化程度预测能力。Lp-PLA₂ 与 non-HDL-C 之间存在正相关,可以协同用于疾病评价,进一步提升评价效果的可靠性。可为动脉粥样硬化性心血管病的早期诊断与进展程度监测研究提供一定参考。今后还需进行大样本前瞻性研究评估对 Lp-PLA₂ 联合 non-HDL-C 预测动脉粥样硬化程度的价值。

参考文献:

- [1] Kelly BB, Narula J, Fuster V. Recognizing global burden of cardiovascular disease and related chronic diseases [J]. *Mt Sinai J Med*, 2012, 79(6): 632-640.
- [2] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告_2017》概要[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [3] Alenghat FJ, Davis AM. Management of Blood Cholesterol [J]. *JAMA*, 2019, 321(8): 800-801.
- [4] Steen DL, Khan I, Ansell D, et al. Retrospective examination of lipid-lowering treatment patterns in a real-world high-risk cohort in the UK in 2014: comparison with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 lipid modification guidelines [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(2): e13255.
- [5] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [6] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [7] Maiolino G, Bisogni V, Rossitto G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ prognostic role in atherosclerotic complications [J]. *World Journal of Cardiology (WJC)*, 2015(10): 609-620.
- [8] Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Qiao Z, et al. Endothelial Dysfunction in Children With Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ Plasma Activity Levels [J]. *Journal of the American Heart Association*, 2017, 6(2): e004923.
- [9] Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, et al. Global, Regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1345-1422.
- [10] Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard [J]. *Lancet*, 2008, 372(9654): 1988-1996.
- [11] 杜文婷, 刘萍. 颈动脉超声检测在心脑血管疾病中的应用概况 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(10): 1117-1120.
- [12] Koskinen JS, Kyto V, Juonala M, et al. Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study [J]. *Atherosclerosis*, 2020(293): 18-25.
- [13] Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1536-1544.
- [14] Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, et al. Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 70-79.

收稿日期: 2021-03-01; 修回日期: 2021-03-10

编辑/宋伟