

高血压病患者颈动脉粥样硬化程度与血清脂蛋白(a)和胆红素水平的关系

刘 艳¹, 陈爱芳², 李秀昌¹

(泰山医学院附属医院 1. 心内科, 2. 超声科, 山东省泰安市 271000)

[关键词] 内科学; 颈动脉; 动脉粥样硬化; 血清脂蛋白(a); 血清胆红素; 高血压病

[摘要] 目的 探讨血清脂蛋白(a)和胆红素水平变化与颈动脉粥样硬化程度的关系。方法 选择高血压病患者 124 例, 进行颈动脉超声检查, 根据颈动脉粥样硬化程度(狭窄)程度分为内膜增厚组、内膜斑块形成组、管腔轻度狭窄组、管腔中度狭窄组和管腔重度狭窄组 5 组, 同时检测血清脂蛋白(a)和胆红素水平, 并进行统计学分析。结果 颈动脉粥样硬化程度加重时, 在 5 组血清脂蛋白(a)分别为 156.7 ± 89.2 mg/L, 237.0 ± 170.3 mg/L, 324.0 ± 126.0 mg/L, 331.9 ± 197.5 mg/L 和 346.2 ± 124.0 mg/L, 前 3 组间差异有显著性($P < 0.05$), 血清总胆红素分别为 12.4 ± 2.6 μ mol/L, 10.7 ± 1.4 μ mol/L, 9.1 ± 1.0 μ mol/L, 8.1 ± 0.9 μ mol/L 和 7.1 ± 0.8 μ mol/L, 间接胆红素分别为 9.1 ± 2.4 μ mol/L, 7.4 ± 1.5 μ mol/L, 5.9 ± 1.2 μ mol/L, 4.9 ± 0.8 μ mol/L 和 3.9 ± 0.8 μ mol/L, 5 组间差异有显著性($P < 0.01$), 而直接胆红素差异无显著性($P > 0.05$)。脂蛋白(a)与总胆红素、间接胆红素水平显著负相关($r = -0.332$ 和 -0.331 , P 均 < 0.01)。结论 高血压病患者的血清脂蛋白(a)和胆红素水平变化与动脉粥样硬化关系密切。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Bilirubin and Lipoprotein(A) with Carotid Artery Atherosclerosis in Hypertensive Patients

LIU Yan¹, CHEN Aifang², and LI Xiur Chang¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Taian 271000, China; 2. Department of Ultrasound Diagnostics, Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Taian 271000, China)

[KEY WORDS] Carotid Artery; Atherosclerosis; Lipoprotein(a); Serum Bilirubin; Hypertension

[ABSTRACT] Aim To explore the association of serum lipoprotein(a) and serum bilirubin with carotid atherosclerosis in patients with hypertension. Methods 124 patients with hypertension whose carotid atherosclerosis were detected by ultrasound were divided into increased IMT group, atheroma group, mild stenosis group, moderate stenosis group, and severe stenosis group. The serum lipoprotein(a) and serum bilirubin levels were measured using automatic biochemistry analysis system.

Results Those patients with more severe carotid atherosclerosis had higher serum lipoprotein(a) and lower serum total bilirubin and serum indirect bilirubin. The level of lipoprotein(a) among five groups above (156.7 ± 89.2 mg/L, 237.0 ± 170.3 mg/L, 324.0 ± 126.0 mg/L, 331.9 ± 197.5 mg/L and 346.2 ± 124.0 mg/L) was significant statistical difference ($P < 0.05$). So were serum total bilirubin (12.4 ± 2.6 μ mol/L, 10.7 ± 1.4 μ mol/L, 9.1 ± 1.0 μ mol/L, 8.1 ± 0.9 μ mol/L and 7.1 ± 0.8 μ mol/L) and serum indirect bilirubin (9.1 ± 2.4 μ mol/L, 7.4 ± 1.5 μ mol/L, 5.9 ± 1.2 μ mol/L, 4.9 ± 0.8 μ mol/L and 3.9 ± 0.8 μ mol/L). While Serum direct bilirubin showed no statistical difference between five groups ($P > 0.05$). Total and indirect serum bilirubin correlated negatively with lipoprotein(a) ($r = -0.332$ and -0.331 , $P < 0.01$ for all). Conclusion High serum lipoprotein(a) and low serum bilirubin may be closely related to atherosclerosis in patients with hypertension.

高血压、高血脂、高血糖等心血管疾病的传统危险因素已得到充分重视, 但血清胆红素水平与心血管病的关系尚未受到充分关注。近年来研究表明, 胆红素具有很强的抗氧化作用, 能抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的生成, 防止动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)。大量

的研究表明脂蛋白(a)是As的危险因素。有关脂蛋白(a)和胆红素与高血压的关系目前报道较少, 本研究通过分析 124 例高血压病合并不同程度的颈As 化患者的血清脂蛋白(a)和胆红素水平的变化, 旨在探讨其在颈As 发生、发展过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2004 年 1 月~ 2007 年 1 月入住我院高血压病患者 124 例, 男 72 例, 女 52 例, 平均年龄为 57.5

[收稿日期] 2008-04-28

[修回日期] 2008-06-28

[作者简介] 刘艳, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年学心血管病, 联系电话 0538-6236378, 13953801161, E-mail 为 tsxyly@163.com。陈爱芳, 硕士, 主治医师, 研究方向为超声诊断。李秀昌, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病微创诊断。

± 12.4 岁, 平均血压为 $149.6 \pm 16.7/92.8 \pm 9.5$ mmHg, 平均高血压年限为 15.7 ± 6.4 年。入选患者均符合下列标准: ① 血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); ② 排除继发性高血压; ③ 排除肝胆疾病; ④ 排除心力衰竭及肾功能衰竭。124 例患者中规律服用降压药物患者 65 例 (52.4%), 未服药或不规律治疗患者 59 例 (47.6%)。其中服用钙拮抗剂 33 例 (26.6%), 血管紧张素转换酶抑制剂 35 例 (28.2%), β 受体阻滞剂 18 例 (14.5%), 利尿剂 13 例 (10.5%), 服用 2 种或 2 种以上降压药 25 例 (20.2%)。所有患者均常规应用他汀类调脂药。

1.2 方法

所有患者空腹 12 h 后采肘静脉血, 采用钼酸氧化法测定血清总胆红素和直接胆红素水平, 采用免疫透射比浊法测定脂蛋白(a) 浓度, 试剂由日立高科技贸易有限公司提供。颈动脉检查方法采用 GE VIVID 7 PRO 彩色多普勒超声诊断仪, 配备 10 L 线阵宽频探头, 探头频率 7.5 MHz, 二维法测定颈总动脉内膜—中膜厚度(intima-medial thickness, IMT) 和血管腔内径, 观测有无颈总 As 斑块形成或狭窄, IMT 和血管腔内径在颈总动脉距分叉处 1 cm 处测定。颈 As 程度的判定: IMT < 0.9 cm 为正常^[1]; IMT > 0.9 cm, 但 ≤ 1.2 cm 为内膜增厚; 局部隆起增厚向管腔内突起, IMT ≥ 1.2 cm, 但未造成管腔狭窄为内膜斑块形成; 在最大斑块位置, 以 $(1 - \text{残留血管截面积} / \text{血管的截面积}) \times 100\%$ 来判断: < 30% 为轻度狭窄; 30% ~ 50% 为中度狭窄; > 50% 为重度狭窄。记录患者的年龄、性别、体重指数、高脂血症、吸烟、糖尿病、脑卒中和心肌梗死等一般资料。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析检验, 计

数资料采用 χ^2 检验, 均采用 SPSS 12.0 统计软件包进行统计。

2 结果

2.1 一般资料

中重度管腔狭窄组患者的高脂血症、心肌梗死的发生率显著高于内膜增厚组 ($P < 0.05$); 脑卒中的发生率在管腔狭窄各组与内膜增厚组差异有显著性 ($P < 0.05$), 在狭窄组间, 重度管腔狭窄与除中度狭窄组以外的其余各组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$); 各组性别构成比、年龄、体质指数、糖尿病和吸烟的比例差异均无显著性 ($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 不同程度颈动脉粥样硬化患者的血清脂蛋白(a) 和胆红素水平的变化

5 组患者的血清脂蛋白(a) 水平随着颈 As 程度加重而升高, 内膜增厚组、斑块形成组与管腔狭窄各组之间差异具有显著性 ($P < 0.05$), 内膜增厚组与管腔狭窄各组间差异具有极显著性 ($P < 0.01$), 但在管腔狭窄各组间虽然数值逐渐升高但差异无显著性 ($P > 0.05$)。血清总胆红素和间接胆红素水平在管腔狭窄各组之间差异具有显著性 ($P < 0.05$), 内膜增厚组、斑块形成组和管腔狭窄组间差异具极显著性 ($P < 0.01$), 随着颈 As 程度加重, 总胆红素和间接胆红素水平显著降低。直接胆红素水平在各组间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.3 各组血清脂蛋白(a) 和血清胆红素水平之间的相关性分析

高血压患者各组脂蛋白(a) 与总胆红素、间接胆红素水平显著负相关 ($r = -0.332$ 和 -0.331 , P 均 < 0.01)。

表 1. 五组患者的一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质指数 (kg/m ²)	高脂血症	糖尿病	吸烟	脑卒中	心肌梗死
内膜增厚组	35	54.6 \pm 10.0	20/15	23.5 \pm 2.8	4	2	5	1	0
斑块形成组	23	56.6 \pm 10.4	8/15	24.1 \pm 2.9	7	3	5	3	1
轻度狭窄组	24	8.2 \pm 13.9	15/9	24.3 \pm 2.7	8	2	6	5	2
中度狭窄组	22	58.2 \pm 14.5	14/8	24.4 \pm 2.6	9	2	5	8	4
重度狭窄组	20	59.7 \pm 12.1	13/7	24.3 \pm 3.0	10	3	7	11	5

3 讨论

粥样斑块是 As 的明显特征, 动脉内皮损伤及脂

质代谢异常与 As 的发生和发展有密切关系。脂蛋白(a) 是 As 斑块中重要的脂质成分, 具有强烈的致

表 2. 颈动脉粥样硬化不同组别的血清脂蛋白(a)和胆红素水平的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	脂蛋白(a) (mg/L)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	直接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	间接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
内膜增厚组	35	156.7 \pm 89.2	12.4 \pm 2.6	3.4 \pm 1.0	9.1 \pm 2.4
斑块形成组	23	237.0 \pm 170.3 ^a	10.7 \pm 1.4 ^b	3.3 \pm 0.6	7.4 \pm 1.5 ^b
轻度狭窄组	24	324.0 \pm 126.0 ^{bc}	9.1 \pm 1.0 ^{bd}	3.2 \pm 0.6	5.9 \pm 1.2 ^{bd}
中度狭窄组	22	331.9 \pm 197.5 ^{bc}	8.1 \pm 0.9 ^{bde}	3.1 \pm 0.3	4.9 \pm 0.8 ^{bde}
重度狭窄组	20	346.2 \pm 124.0 ^{bc}	7.1 \pm 0.8 ^{bdfg}	3.0 \pm 0.3	3.9 \pm 0.8 ^{bdfg}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与内膜增厚组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与斑块形成组比较; e 为 $P < 0.05$, f 为 $P < 0.01$, 与轻度狭窄组比较; g 为 $P < 0.05$, 与中度狭窄组比较。

As 和促血栓形成作用^[2]。Ariyo 等^[3]研究发现脂蛋白(a)升高是冠心病的独立危险因素。杨咏等^[4]研究提示高脂蛋白(a)与脑出血及 As 性脑梗死有关。本研究显示中、重度管腔狭窄组患者更易发生心肌梗死、脑卒中,与上述研究一致。故它被视为 As 成因中的独立危险因子。胆红素是血红素经肝脏微粒体氧化酶分解形成的产物,长久以来,它一直仅被看作是机体的一种代谢产物。上世纪 80 年代,研究者发现胆红素在机体具有抗氧化作用,其作用高于维生素 E,在生理浓度下即可有效清除氧自由基,防止低密度脂蛋白的氧化修饰,保护血管内皮功能,从而防止 As 的发生^[5]。

本研究将颈 As 程度进行细化分层来分析脂蛋白(a)、胆红素对 As 的影响,结果显示血清脂蛋白(a)水平随着颈 As 程度加重而升高,内膜增厚组、斑块形成组与管腔狭窄组之间差异具有显著性。但在管腔狭窄各组间虽然数值逐渐升高但差异无显著性,可能与样本较小有关。提示脂蛋白(a)与高血压患者颈动脉硬化程度关系密切。其可能机制,血管内皮细胞受损后,脂蛋白(a)可与纤维蛋白形成复合物沉积在动脉壁,结果带入胆固醇和不能水解的纤维蛋白而促进平滑肌细胞在斑块局部的增殖和迁移等^[6]。载脂蛋白(a)与纤溶酶原的结构极其相似性,载脂蛋白(a)经损伤的动脉内皮进入动脉壁后,可与血浆纤溶酶原竞争细胞表面受体,抑制纤维蛋白溶解酶的形成,从而促进了血栓形成,并使动脉壁变硬^[7]。近年有研究发现^[8]脂蛋白(a)的载脂蛋白(a)作为配体与巨噬细胞 1 的 β_2 整合蛋白结合,使炎症细胞容易聚集到 As 的斑块,促进 As 的形成和发展。

本研究显示血清总胆红素和间接胆红素水平在管腔狭窄各组之间差异具有显著性,内膜增厚组、

斑块形成组和管腔狭窄组间差异具有极显著性,随着颈 As 程度加重,总胆红素和间接胆红素水平显著降低,两者之间具有显著的负相关,提示胆红素有防止 As 的作用,与马娜等^[9]报道一致。并且脂蛋白(a)与总胆红素、间接胆红素水平显著负相关,提示脂蛋白(a)、胆红素在高血压颈 As 的发展演变过程中起一定作用。胆红素防止 As 的作用可能与其抗氧化作用有关。也有研究发现,胆红素的防止 As 作用与其抑制平滑肌细胞的增殖有关^[10]。

本研究表明血清 LP(a)升高和胆红素降低是 As 的危险因素,其水平可以在一定程度上反映 As 程度,但临床上两者对于预测心脑血管事件发生率是否具有一致性还有待更为深入的研究。

[参考文献]

- [1] 邹艳华, 戈晓华. 颈动脉超声多普勒实用手册[M]. 北京: 学苑出版社, 1996: 6-8.
- [2] Morrisett JD. The role of Lipoprotein(a) in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2000, 2 (3): 243-250.
- [3] Ariyo AA, Thach C, Tracy R. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (22): 2 108-115.
- [4] 杨咏, 杨期东, 成志, 等. 脑卒中患者脂蛋白(a)水平及其相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (2): 163-164.
- [5] 杨俊娟, 程宇彤, 张钧华. 胆红素和氧自由基与心血管疾病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (8): 53-56.
- [6] Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 15: 167-174.
- [7] Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14: 361-366.
- [8] Sotiriou SN, Orlova VV, Al-Fakhri N, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaque recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1, integrin [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (3): 559-561.
- [9] 马娜, 张灏, 魏宏顺, 等. 冠心病血清胆红素浓度与 cTnT、TXA2 关系研究[J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20 (10): 626-627.
- [10] Taille C, El-Benna J, Lanone S, et al. Mitochondrial respiratory chain and NAD(P)H oxidase are targets for the antiproliferation effect of carbon monoxide in human airway smooth muscle [J]. *Biol Chem*, 2005, 280 (27): 2 535-536.

(此文编辑 李小玲)