

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0799-04

· 临床研究 ·

高脂血症患者血浆致动脉粥样硬化指数与血栓形成危险因子的相关性

周筱琼, 于小妹, 叶雄伟, 毕其华, 王丽君, 沈月爽

(浙江医院检验科, 浙江省杭州市 310013)

[关键词] 高脂血症; 血浆致动脉粥样硬化指数; 血栓形成; 危险因子; 同型半胱氨酸

[摘要] 目的 研究高脂血症患者血浆致动脉粥样硬化指数与同型半胱氨酸、尿酸等血栓形成危险因子的相关性。方法 采用标准方法测定 100例高脂血症患者和 109例正常血脂对照者血脂及血同型半胱氨酸、尿酸、凝血因子、11-羟胆固醇 B2、6-酮-前列腺素 F1 α 等血栓形成危险因子,根据甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值的对数转换值计算血浆致动脉粥样硬化指数,用多元线性回归分析血浆致动脉粥样硬化指数、同型半胱氨酸、尿酸与其它血栓形成危险因子之间的相关性。结果 高脂血症组体质指数、血浆致动脉粥样硬化指数、血糖、低密度脂蛋白胆固醇、凝血因子、6-酮-前列腺素 F1 α 及非高密度脂蛋白胆固醇显著升高 ($P < 0.01$), 11-羟胆固醇 B2水平显著降低 ($P < 0.01$); 血浆致动脉粥样硬化指数与体质指数、血糖、甘油三酯、尿酸、非高密度脂蛋白胆固醇、凝血因子及同型半胱氨酸呈正相关 ($P < 0.05$), 与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关 ($r = -0.726, P < 0.01$); 同型半胱氨酸与年龄、血压、尿酸呈正相关 ($P < 0.01$); 尿酸与甘油三酯、体质指数及 11-羟胆固醇 B2呈正相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 同型半胱氨酸、尿酸及体质指数与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关 ($P < 0.01$)。结论 高脂血症患者血浆致动脉粥样硬化指数、6-酮-前列腺素 F1 α 、非高密度脂蛋白胆固醇和凝血因子 F 等显著高于正常血脂对照组,总胆固醇、甘油三酯与多项血栓形成危险因子相关。血浆致动脉粥样硬化指数与肥胖、高血压、同型半胱氨酸,尿酸及血脂参数呈一定相关性,能够更加准确地评估血脂代谢综合征发生的危险度,当血浆致动脉粥样硬化指数升高时,应引起临床重视。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Correlation Between Atherogenic Index of Plasma and Risk Factors of Thrombosis in Patients with Hyperlipidaemia

ZHOU Xiao-Qiong YU Xiao-Mei YE Xiong-Wei BI Qihua WANG Lirun and SHEN Yue-Shuan

(Department of Clinical Laboratory, Zhejiang Hospital Hangzhou, Zhejiang 310013 China)

[KEY WORDS] Hyperlipidaemia Atherogenic Index of Plasma Thrombosis Risk Factors Homocysteine

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlations of atherogenic index of plasma with serum lipids of hyperlipidaemia patients and their thrombotic risk factors. **Methods** Serum lipids and homocysteine, uric acid, 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$, TXB $_2$, F and other biochemical parameters were detected by standard methods in 100 cases of hyperlipidaemia and 109 controls. The atherogenic index of plasma (AIP) was calculated, and the correlation of AIP, UA, Hcy with other thrombotic risk factors were analyzed by multiple linear regression respectively. **Results** Compared to controls, the levels of TC, TG, BMI, AIP, GLU, LDLC, F, PG I 2 and non-HDLc were significantly increased ($P < 0.01$), and the levels of TXB $_2$ and TXB $_2$ /PG I 2 were decreased ($P < 0.01$) in the hyperlipidaemia. The index of AIP was significantly and positively correlated with BMI, DBP, GLU, TG, UA, non-HDLc, SBP, F and Hcy and negatively correlated with HDLC ($P < 0.05$). Serum homocysteine was significantly and positively correlated with age, SBP, DBP, UA and negatively correlated with HDLC ($P < 0.01$). The level of UA was significantly and positively correlated with TG, BMI, TXB $_2$ ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and negatively correlated with HDLC ($P < 0.01$). BMI was positively correlated with TG, DBP, UA ($P < 0.01$) and negatively correlated with HDLC ($P < 0.01$). **Conclusion** The levels of AIP, PG I 2 , non-HDLc and F were significantly increased in hyperlipidaemic patients compared to control subjects. TC and TG were correlated with various thrombotic risk factors. The index of AIP was corresponding closely to BMI, DBP, GLU, TG, UA, non-HDLc, SBP, F and Hcy. AIP could accurately evaluate the risk of hyperlipidaemia patients. AIP was closely related to homocysteine, high uric acid, hematic disease and high level of F, which formed the atherosclerosis risk factors.

[收稿日期] 2010-09-10 [修回日期] 2010-10-11

[基金项目] 浙江省医学卫生科研基金资助 (2003B019)

[作者简介] 周筱琼, 主管技师, 主要从事流式细胞学和临床检验医学工作, Email为 zhouxiaojiong2@126.com。通讯作者于小妹, 主任技师, 主要从事血脂代谢异常及老年病的基础及临床研究。叶雄伟, 副主任技师, 主要从事生化检验医学工作。

高脂血症与动脉粥样硬化 (As)、冠心病、脑卒中关系密切已有共识。研究血脂水平与血栓形成危险因子的相关性具有重要意义。小而密低密度脂蛋白 (sLDL) 比大而轻低密度脂蛋白 (LDL) 有更强的致动脉粥样硬化作用^[1]。Dobitsov 等^[2]研究证明甘油三酯 (TG) 与高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 比值的对数转换值可作为反映 LDL 颗粒直径的一个间接指标, 建议将此指标称为血浆致动脉粥样硬化指数 (AIP), AIP 与 LDL 颗粒直径具有很好的相关性^[3]。本研究对血脂多项参数进行分析, 以探讨高脂血症血浆致动脉粥样硬化指数水平与其它一些血栓形成危险因子的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

所有研究对象为 2003 年 10 月至 12 月参加体检人员, 血清总胆固醇 (TC) > 5.72 mmol/L 或血清 TG ≥ 1.7 mmol/L 为高脂血症组, 共 100 例, 男 59 例, 女 41 例, 年龄 55.0 ± 9.0 岁, 其中高 TC 32 例, 高 TG 50 例, TC 和 TG 两项值均高者 18 例。TC < 5.72 mmol/L 和 TG < 1.70 mmol/L 为对照组, 共 109 例, 男 72 例, 女 37 例, 年龄 53.1 ± 9.9 岁。

1.2 方法

身高、体重、血压、心律由我院专门医务人员进行体检所得。计算得出体质指数 (BMI)。受检者当日抽取空腹静脉血, 按要求 2 h 内分离血清、血浆, 当日不能测的血清同型半胱氨酸 (Hcy)、血浆 11-脱氢血栓素 B2 (TXB2)、6-酮-前列腺素 F1α (PGF1) 密置 -70℃ 冷冻备用。TC、TG、尿酸采用酶法测定, HDL、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 采用特异性抗体法直接测定; 血糖用己糖激酶法测定, 以上项目均在日本奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪上检测。凝血因子 (F 因子) 采用比浊法在美国贝克曼库尔特公司 ACL800 全自动血凝仪上完成。Hcy 用荧光免疫偏振法在美国雅培公司 AXSYM 免疫发光仪上检测。TXB2、PGF1 用放射免疫法在 γ 计数仪上检测。各项测试均有配套质控物进行有效质控。此外还进行肝肾功测定, 均在正常范围。

1.3 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组 *t* 检验。由于血浆 AIP、Hcy、PGF1、TXB2 为非正态分布, 故均采用对数分析。相关性采用 Pearson 分析。采用多元线性回归分析年龄、BMI 与其他指标的相关性。在控制年龄与 BMI 因素后, 采用偏相关分析

血脂、脂蛋白与血栓形成危险因子的相关性。

2 结果

2.1 两组相关研究指标比较

与对照组比较, 高脂血症组 BMI、AIP、血糖、LDL、F 因子、PGF1 及 non-HDL 水平明显升高 ($P < 0.01$), TXB2 水平、TXB2/PGF1 比值明显降低 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1 高脂血症组与对照组相关研究指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	高脂血症组 (<i>n</i> = 100)	对照组 (<i>n</i> = 109)
年龄 (岁)	55.0 ± 9.0	53.1 ± 9.9
BMI (kg/m ²)	24.59 ± 3.04 ^a	22.94 ± 3.97
AIP	0.18 ± 0.29 ^a	0.14 ± 0.17
血糖 (mmol/L)	5.12 ± 0.89 ^a	4.97 ± 0.81
HDL (mmol/L)	1.45 ± 0.46	1.49 ± 0.32
non-HDL (mmol/L)	4.29 ± 0.66 ^a	3.13 ± 0.33
Hcy (μmol/L)	1.08 ± 0.11	1.06 ± 0.10
LDL (mmol/L)	2.89 ± 0.71 ^a	2.30 ± 0.5
TC (mmol/L)	5.74 ± 1.03 ^a	4.62 ± 0.63
TG (mmol/L)	2.28 ± 1.09 ^a	1.09 ± 0.31
F 因子	156.78% ± 38.74% ^a	135.36% ± 26.28%
尿酸 (μmol/L)	285.41 ± 87.27	268.48 ± 77.83
PGF1 (ng/L)	1.74 ± 0.20 ^a	1.66 ± 0.14
TXB2 (ng/L)	1.81 ± 0.23 ^a	1.99 ± 0.28
TXB2/PGF1	1.36 ± 0.15 ^a	1.76 ± 0.15

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 AIP 与其它指标的 Pearson 相关分析

AIP 与 BMI、舒张压、血糖、TG、尿酸、non-HDL、收缩压、F 因子及 Hcy 呈正相关, 而与 HDL 呈负相关 (表 2)。

表 2 AIP 与其它指标的 Pearson 相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.112	0.138
BMI	0.389	0.000
收缩压	0.169	0.048
舒张压	0.289	0.001
血糖	0.238	0.004
HDL	-0.726	0.000
LDL	0.033	0.697
TC	0.035	0.675
TG	0.890	0.000
FIB	-0.130	0.119
F 因子	0.159	0.047
PGF1	0.144	0.084
TXB2	-0.077	0.361
Hcy	0.201	0.016
尿酸	0.347	0.000
non-HDL	0.345	0.000

2.3 Hcy、尿酸、BMI与其它血脂指标的 Pearson 相关性

Hcy与年龄、TG、收缩压、舒张压及尿酸呈正相关,其中与尿酸相关性最好,而与 HDLC 呈负相关;

尿酸与 TG、BMI及 TXB2呈正相关,其中与 BMI相关性最好,而与 HDLC 呈负相关性; BMI与 TG、舒张压及尿酸呈正相关,而与 HDLC 呈负相关(表 3)。

表 3 Hcy、尿酸和 BMI与其它血脂指标的 Pearson相关性

指标	年龄	TC	TG	HDLC	LDLC	血糖	收缩压	舒张压	尿酸	PG I2	TXB2	BMI
Hcy	0.194 ^a	-0.016	0.233 ^a	-0.198 ^a	-0.084	0.096	0.265 ^a	0.200 ^a	0.401 ^a	-0.031	0.034	0.094
UA	0.094	-0.018	0.288 ^a	-0.262 ^a	0.042	0.066	0.108	0.146	0.024	0.161 ^a	0.365 ^a	
BMI	0.046	0.000	0.285 ^a	-0.318 ^a	0.041	0.116	0.129	0.229 ^a	0.365 ^a	-0.030	-0.036	

a为 $P < 0.01$

3 讨论

目前我国动脉粥样硬化性心血管病呈上升趋势。As是多因素所致的一类疾病,已知As是胆固醇、胆固醇酯在动脉血管内中膜大量沉积的病理改变,危险因素包括血脂异常、高血压、血糖异常、肥胖等。最近认为血浆LDLC升高是As发生和发展的必备条件,是最重要的致病性危险因素。国内外专家强调致动脉粥样硬化性血脂异常在残留血管风险中的重要作用,并推荐多危险因素全面干预的治疗策略^[4]。基于此,我们选择能反映LDL颗粒直径间接指标的AIP与其它多项血栓形成危险因素相关性进行了探讨,以期发现AIP与哪些因子的相关性大,从而为全面干预As提高实验依据。研究发现高脂血症组BMI、AIP、血糖、LDLC、F因子、PG I2、non-HDLC水平明显升高, TXB2、TXB2/PGF1水平明显降低,可见高脂血症与肥胖、AIP、F因子、PG I2等血栓形成危险因素关系十分密切。

由于作为LDL颗粒直径间接指标的AIP与LDL颗粒直径呈负相关,可以认为AIP升高即意味着LDL颗粒直径变小,那么sLDL所占的比例增高。研究发现,sLDL水平升高者冠心病或心肌梗死危险性显著增加,其作为预测冠心病危险性的指标比LDLC更好^[2,5];而检测sLDL需要测定LDL颗粒直径,由于直接测定LDL颗粒直径的技术较复杂且费用昂贵,因此寻找一个简单、实用的反映LDL颗粒直径的指标十分必要,故测定AIP具有重要的意义,可间接反映LDL颗粒直径大小与sLDL比例。

本研究中,AIP与BMI、收缩压、舒张压、血糖、TG、F因子、Hcy、尿酸及non-HDLC呈正相关,其中与TG的相关性最好,与HDLC呈负相关性。伴高血压、高血糖、高血脂、高Hcy、高尿酸、肥胖时AIP升高更显著,从AIP值预测及判断As的角度可

见,动脉硬化可能与肥胖、高脂血症、高血压、胰岛素抵抗、高尿酸血症、高Hcy集结出现,从而共同构成心脑血管病的危险因素。与高振才等^[6]报道动脉硬化指数与糖尿病有相关性,王瑜敏等^[7]认为尿酸血症与non-HDLC和AIP有相关性。我们的结论有相符之处,我们进行了更多的参数检验和统计,认为AIP值与常规的血脂分析结果相结合,能够更加准确地评估As、心脑血管疾病及代谢综合征发生的危险度,应引起重视。

Weiss等^[8]认为高Hcy血症是As的独立危险因素,高Hcy血症已成为As的一个研究热点。我们发现AIP与Hcy正相关,而AIP反映的sLDL水平具有更高的致As作用^[3,4]。从而认为AIP与Hcy及As之间存在相关性。进一步发现Hcy与AIP、年龄、血压、TG及尿酸呈正相关。可见随着年龄增大、AIP、血压升高等As易感因素的增加,Hcy水平也升高。而Afrasyap等^[9]报道认为Hcy/HDLC和non-HDLC比值对评价冠状动脉病变的狭窄程度较TC/HDLC和LDLC/HDLC比值更有价值。但Hcy引起血管疾病的机制目前还不完全清楚,目前认为可能的机制为:Hcy的活化形式可促使血小板黏附、聚集和血栓形成,LDL氧化成ox-LDL,被血管巨噬细胞吞噬而转变成泡沫细胞,其后泡沫细胞释出Hcy硫化内酯分子,环绕于内皮周围,导致氧自由基形成,构成纤维组织,黏液样基质,变性弹力组织,最终斑块形成发展成为冠心病^[10]。另外,Hcy导致动脉血管内皮片状脱落,病变局部血栓形成及平滑肌细胞增殖;同时通过影响基质金属蛋白酶表达,有效降解基底膜,利于平滑肌细胞迁移至血管内皮下,加速As的形成和进展^[11]。

尿酸的异常与血脂代谢紊乱相关^[12]。本研究中,高脂血症组与对照组尿酸水平无显著差异,可能因样本量不够大影响了统计率,但是发现尿酸与

AIP、TG、BMI及TXB₂呈正相关,与王瑜敏等^[7]所提的尿酸与年龄、AIP、TG、non-HDLc呈一定的正相关有相符之处。Lippi等^[13]的研究表明,高尿酸血症的显著相关因素包括年龄、性别、肥胖、高血压、高TG血症和肾功能损害。高尿酸血症与代谢综合征各组分的关系密切,特别是与高TG血症和肥胖关系十分密切。而AIP反映TG水平,尿酸与高TG关系十分密切,血尿酸与血脂代谢及As密切相关的机制推测可能是:尿酸钠在肾脏大量沉积,引起肾功能减退,导致HDL大量排放,载脂蛋白A降低,LDL大量堆积,使载脂蛋白B代谢受阻,结果载脂蛋白A/载脂蛋白B比例下降;④纤溶系统的失衡与血浆纤溶酶原激活物含量的下降和纤溶酶原激活物抑制剂含量增高有关,易造成As与心脑血管病的形成密切相关。高尿酸水平与异常脂蛋白代谢和高血压等传统因素相互影响,促进包括颈动脉在内的As形成^[13-14]。AIP和尿酸与代谢综合征各组分的关系密切,共同构成心脑血管病的危险因素。

高脂血症患者血浆F活性显著高于对照组,AIP与F呈正相关,由于影响血浆F水平的因素主要是促凝血的脂质/脂蛋白,它能够加速F的活性。TG与血液的高凝状态有关,F水平直接与食物中的脂肪摄入及TG水平有关,认为极低密度脂蛋白与乳糜微粒可活化F为F_a和激肽释放酶的存在,促进因子¹的激活。TG浓度增高时,从乳糜微粒的TG核中释放出来的游离脂肪酸提供激活的接触表面,增加大颗粒脂蛋白表面的电荷密度,可吸引因子¹使之激活^[15]。本研究中,高脂血症组TXB₂/PGI₂比例低于对照组,提示血脂升高而TXB₂的生成减少。PGI₂为抗血小板聚集与舒血管生物活性物质,而TXB₂是血小板聚集和血管收缩活性物质。正常生理状态下,TXB₂/PGI₂比例处于相对平衡,以保持机体内环境的稳定。当病理因素引起TXB₂升高可引起血小板聚集、血管痉挛和血栓形成^[16]。此外,BMI与TG、舒张压及尿酸呈正相关,而与HDLc呈负相关,这提示肥胖与血脂代谢紊乱有关。

综上所述,高脂血症患者AIP、PGI₂、non-HDLc及F等显著高于对照组,TC、TG与多项血栓形成危险因素相关,血栓形成的机制异常复杂,为多因素致病性改变。AIP与肥胖、高血压及高Hcy血症、高

尿酸血症、高F水平的关系密切,共同构成As的危险因素。由于AIP可以反映ox-LDL水平,与多项血栓形成危险因素相关,能够更加准确地评估As、心脑血管疾病及血脂代谢综合征发生的危险度,当AIP升高时,应引起临床重视。

[参考文献]

- [1] Dobřšov M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications [J]. *Clin Chem*, 2004, **50** (7): 1113-1115
- [2] Dobřšov M. AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice [J]. *Vnitř Lek*, 2006, **52** (1): 64-71
- [3] Dobřšov M, Fröhlich J. The plasma parameter log(TG/HDLc) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)) [J]. *Clin Biochem*, 2001, **34** (7): 583-588
- [4] 赵水平. 血脂与动脉粥样硬化及其干预新动向 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, **17** (3): 169-171
- [5] 祝雪丽, 赵子文, 方军, 等. 稳定型心绞痛患者血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1与冠状动脉复杂病变相关 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, **18** (8): 639-642
- [6] 高振才, 嵇小兵, 张胜, 等. 糖尿病患者尿微量白蛋白与动脉硬化指数之间的关系 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2008, **28** (6): 771-774
- [7] 王瑜敏, 陈洁, 王晓慧, 等. 体检人群高尿酸血症与非高密度脂蛋白胆固醇和血浆致动脉硬化指数相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2009, **32** (2): 195-197
- [8] Weiss N, Hilge R, Hofmann U. Mild hyperhomocysteinemia: risk factor or just risk predictor for cardiovascular diseases [J]. *Vasa*, 2004, **33** (2): 197-203
- [9] Afasyap I, Ozürk G. Ratios of homocysteine and nitrite to high-density lipoprotein in coronary artery patients with the different degree of stenosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2004, **41** (3): 91-96
- [10] Spencer CG, Martin SC, Feldman DC, et al. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in "high risk" hypertensives: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial [J]. *Int J Cardiol*, 2004, **94**: 293-300
- [11] 陈小元, 崔明春, 段冬梅, 等. 慢性肾脏疾病患者高甘油三酯血症和高同型半胱氨酸血症的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, **18** (4): 322-324
- [12] 于小妹, 李铎, 谢海宝, 等. 高脂血症患者血栓形成的危险因素研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2006, **9** (5): 463-464
- [13] Lippi G, Montagnana M, Luca Salvagno G, et al. Epidemiological association between uric acid concentration in plasma, lipoprotein(a), and the traditional lipid profile [J]. *Clin Cardiol*, 2010, **33** (2): E76-80
- [14] 邵继红, 沈霞, 李东野, 等. 高尿酸血症与代谢综合征组分关系的研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2007, **28** (2): 180-183
- [15] Lehr EJ, Ålföld T, Wang SH. Recombinant activated factor V[Ⓢ] for postoperative hemorrhage following repair of acute type A aortic dissection [J]. *Heart Surg Forum*, 2010, **13** (5): E275-279
- [16] 于小妹, 李铎, 谢海宝, 等. 中老年高脂血症患者血小板磷脂膜脂肪酸与血栓危害因子相关性研究 [J]. *中华医学杂志*, 2007, **87** (2): 105-108

(此文编辑 文玉珊)