

血脂代谢与颈动脉粥样硬化不稳定性斑块的相关性

张晶¹, 关欣², 王伟¹, 陈孟英¹, 梁蓉¹

(天津市胸科医院 1. 心血管内科, 2. 超声科, 天津市 300051)

[关键词] 血脂; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉斑块; 危险因素

[摘要] **目的** 在检查出颈动脉斑块的中老年人群中探讨血脂各项指标与颈动脉粥样硬化不稳定性斑块的相关性。**方法** 选择颈动脉超声检查检出斑块的患者 270 例, 根据超声检查结果分为不稳定性斑块组 130 例和稳定性斑块组 140 例。对所有对象检验血脂各项指标。**结果** 在对年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟等因素进行校正后, Logistic 回归结果显示, 非高密度脂蛋白胆固醇 Non-HDL(OR = 1.27, 95% CI 1.02 ~ 1.58, $P = 0.032$)、TC/LDL(OR = 1.67, 95% CI 1.17 ~ 2.38, $P = 0.005$)、apoB(OR = 4.53, 95% CI 1.21 ~ 16.94, $P = 0.025$)、apoB/apoA1(OR = 17.85, 95% CI 3.63 ~ 87.87, $P < 0.001$) 等指标是颈动脉不稳定性斑块发生的危险因素, apoA1(OR = 0.18, 95% CI 0.04 ~ 0.87, $P = 0.032$) 是颈动脉不稳定性斑块生成的保护因素。危险因素分析发现指标 apoB/apoA1 是颈动脉不稳定性斑块生成的独立危险因素。**结论** apoB/apoA1 可能是中老年人发生颈动脉不稳定性斑块的独立预测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association Between Plasma Lipids and Unstable Carotid Plaques

ZHANG Jing¹, GUAN Xin², WANG Wei¹, CHEN Meng-Ying¹, and LIANG Rong¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Ultrasound, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China)

[KEY WORDS] Plasma Lipids; Carotid Atherosclerosis; Carotid Plaque; Risk Factor

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between plasma lipids and presence of unstable carotid plaques in middle-aged and elderly people with carotid plaques. **Methods** Two hundred and seventy patients with carotid plaques detected by B-mode ultrasonography were enrolled in the study and divided into the unstable plaque group ($n = 130$) and the control group ($n = 140$). The plasma lipid levels were also determined in all subjects. **Results** After the adjustment of age, gender, hypertension, diabetes and smoking, the Logistic analysis revealed that the following lipid parameters are associated with unstable carotid plaque: Non-HDL(OR = 1.27, 95% CI 1.02 ~ 1.58, $P = 0.032$), TC/LDL(OR = 1.67, 95% CI 1.17 ~ 2.38, $P = 0.005$), apoB(OR = 4.53, 95% CI 1.21 ~ 16.94, $P = 0.025$) and apoB/apoA1(OR = 17.85, 95% CI 3.63 ~ 87.87, $P < 0.001$). Among them, apoA1 was the protective factor of unstable carotid plaque, while the others were risk factors. In addition, apoB/apoA1 was determined as the independent risk factor of the presence of unstable carotid plaque. **Conclusions** These results suggest that apoB/apoA1 can be used as an independent predictive index to assess the risk of unstable carotid plaque formation in middle-aged and elderly people.

颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)发生率近年来在我国中老年人群中增长较快^[1]。CAS 斑块的不稳定性是发生缺血性脑血管病的重要危险因素, 而不稳定性斑块以具有较大的脂质核心为特征, 其发生与血脂代谢异常存在密切联系。载脂蛋白 B(apoB) 与载脂蛋白 A1(apoA1) 的比值

apoB/apoA1 作为心脑血管疾病预测指标的作用近年来引起了重视^[2,3], 与其它传统血脂指标相比已显示出优越性。近期相关流行病学研究表明, 血脂水平对我国中老年人发生颈动脉斑块有一定的预测作用^[4], 但血脂的各项指标, 特别是 apoB/apoA1, 与颈动脉斑块稳定型的关系目前报道较少。本文在

[收稿日期] 2011-02-11

[作者简介] 通讯作者张晶, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病及动脉粥样硬化, E-mail 为 zj2008tj@163.com。关欣, 硕士, 主任医师, 研究方向为动脉硬化超声检测, E-mail 为 gx.zwd@hotmail.com。王伟, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病及动脉粥样硬化, E-mail 为 greatwhlm@yahoo.com。

检测出颈动脉斑块的患者群体上探讨包括 apoB/apoA1 在内的多项血脂指标与颈动脉不稳定性斑块发生的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2007 年 2 月至 2008 年 7 月在天津市胸科医院经颈动脉超声检查发现有颈动脉斑块者 270 例,年龄 48~87 岁,平均年龄为 60.69.6 岁,其中男 157 例,女 154 例。所有入选病例均无肝肾疾病,且取血检查前未行调脂药物治疗。根据超声检查结果分为不稳定性斑块组和稳定性斑块组。不稳定性斑块组共 130 例,男 83 例,女 47 例,平均年龄 61.9±9.3 岁。稳定性斑块组共 140 例,男 74 例,女 66 例,平均年龄 59.4±9.8 岁。两组的性别、高血压、糖尿病比例的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 生化指标测定

患者住院时记录吸烟、高血压、糖尿病等病史。空腹 12 h 后采集静脉血 5 mL,应用德国 MERCK 全自动生化分析仪,采用过氧化酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC),用 Friedewald 公式计算低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC),采用免疫透射比浊法测定 ApoA1、ApoB 和脂蛋白(a) [Lp(a)]水平。计算非高密度脂蛋白胆固醇(Non-HDLC) = TC - HDLC,比值 TC/HDLC 和 apoB/apoA1。

1.3 颈动脉超声检测

专业超声医师采用美国 Agilent5000 型彩色多普勒超声诊断仪器进行颈动脉检测, S12 血管专用探头频率为 5~12 MHz。患者取平卧头仰位,头偏向对侧,充分暴露颈动脉,分别检测双侧颈总动脉及分叉处、颈内动脉、颈外动脉纵横轴实时二维图像,观察各段的内中膜厚度(IMT),有无粥样硬化斑块及斑块形态特点。IMT 为从管腔-内膜界面的前缘到中层-外膜界面的前缘的垂直距离,当管腔内有局部隆起、增厚,向管腔内突出,局部 IMT≥1.2 mm 时,即视为颈动脉斑块。进一步根据斑块回声的特点将斑块分为扁平斑块、硬斑块、软斑块及混合斑块^[5],扁平斑块和硬斑块富含纤维组织或钙化,不易破裂和脱落,属稳定斑块,而软斑块及混合斑块含有较多脂质、易出血破裂,为不稳定性斑块。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 15.0 软件包进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 M(M25~M75)表示,正态分布资料采用检验,其他资料采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数(百分数%)表示,两组间分布差异采用 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析血脂各项指标对颈动脉不稳定性斑块发生的优势比(OR)和 95% 可信区间(CI)。用 Logistic 逐步回归分析进行发生不稳定性斑块的危险因素筛选,变量引入和剔除水平分别设为 0.05 和 0.10。均取双侧界值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

不稳定性斑块组年龄、吸烟比例、Lp(a)、TC/LDLC、apoB 及 apoB/apoA1 等指标均高于稳定性斑块组,apoA1 指标低于稳定性斑块组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1),男性、高血压及糖尿病比例、TC、TG、HDLC、LDLC 等指标的组间差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

表 1. 不稳定性斑块组与稳定性斑块组临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data in unstable plaque and control group

临床资料	不稳定性斑块组 (n=130)	稳定性斑块组 (n=140)
年龄(岁)	59.4±9.8	61.9±9.3 ^a
男性(例)	74(52.9%)	81(62.3%)
高血压(例)	81(57.9%)	82(63.1%)
糖尿病(例)	38(27.1%)	31(23.8%)
吸烟(例)	48(34.3%)	62(47.7%) ^a
TG (mmol/L)	1.48(1.06~2.05)	1.68(1.24~2.42)
TC (mmol/L)	5.30±1.06	5.41±1.26
HDLC (mmol/L)	1.37±0.27	1.31±0.27
LDLC (mmol/L)	3.21±0.87	3.34±0.97
Lp(a) (mmol/L)	0.17(0.10~0.33)	0.26(0.11~0.42) ^a
Non-HDLC (mmol/L)	3.93±0.94	4.10±0.76
TC/HDLC	3.92±0.73	4.16±0.76 ^a
apoA1 (g/L)	1.21±0.15	1.17±0.18 ^a
apoB (g/L)	0.97±0.18	1.02±0.20 ^a
apoB/apoA1	0.80±0.17	0.89±0.18 ^b

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与稳定性斑块组比较。

2.2 血脂各项指标与颈动脉不稳定性斑块发生的相关性分析

用 Logistic 回归探讨血脂各项指标与颈动脉不稳定性斑块发生的相关性,以发生不稳定性斑块为

因变量(1 = 有, 0 = 无), 各个指标为自变量做单因素回归。进一步, 为校正年龄、性别、高血压、糖尿病和吸烟等危险因素的混杂作用, 将这些因素作为协变量加入方程, 做多因素 Logistic 回归, 计算出调整后的 OR 值和 95% CI。结果显示, 在对年龄等因

素校正后, Non-HDLC、TC/HDLC、apoA1、apoB 以及 apoB/apoA1 等指标与不稳定性斑块的发生存在有统计意义的关联, 其中 apoA1 为保护因素, 其它为危险因素(表 2)。

表 2. 血脂各项指标与不稳定性斑块相关性的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of the association between lipid parameters and unstable carotid plaques

指标	OR 值(95% CI)	P 值	校正后 OR 值 (95% CI)	P 值
TC (mmol/L)	1.09 (0.89 ~ 1.34)	0.410	1.16 (0.93 ~ 1.46)	0.184
TG (mmol/L)	1.24 (1.01 ~ 1.52)	0.044	0.47 (0.18 ~ 1.25)	0.132
LDLC (mmol/L)	1.16 (0.9 ~ 1.51)	0.260	1.27 (0.93 ~ 1.74)	0.139
HDLC (mmol/L)	0.47 (0.19 ~ 1.15)	0.098	0.51 (0.19 ~ 1.36)	0.180
Lp(a) (mmol/L)	4.27 (1.29 ~ 14.13)	0.018	3.38 (0.65 ~ 19.2)	0.142
Non-HDLC (mmol/L)	1.18 (0.93 ~ 1.49)	0.170	1.27 (1.02 ~ 1.58)	0.032
TC/HDLC	1.53 (1.1 ~ 2.13)	0.011	1.67 (1.17 ~ 2.38)	0.005
apoA1 (g/L)	0.20 (0.05 ~ 0.85)	0.029	0.18 (0.04 ~ 0.87)	0.032
apoB (g/L)	3.88 (1.1 ~ 13.75)	0.035	4.53 (1.21 ~ 16.94)	0.025
apoB/apoA1	15.28 (3.31 ~ 70.62)	< 0.001	17.85 (3.63 ~ 87.87)	< 0.001

2.3 颈动脉不稳定性斑块发生的独立危险因素分析

采用 Logistic 逐步回归来进一步探讨颈动脉不稳定性斑块发生的独立危险因素, 所考虑危险因素包括年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、TC、TG、HDLC、LDLC、Lp(a)、Non-HDLC、apoA1、apoB、TC/HDLC 和 apoB/apoA1 等所有 15 个因素。结果显示, 年龄、吸烟、apoB/apoA1 为发生颈动脉不稳定性斑块的独立危险因素(表 3)。

表 3. 不稳定性斑块危险因素的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of the risk factors of unstable plaques

因素	β	SE	Wald χ^2	OR 值	95% CI	P 值
年龄	0.027	0.014	3.88	1.03	1.00 ~ 1.05	0.049
吸烟	0.673	0.266	6.45	1.96	1.17 ~ 3.30	0.011
apoB/apoA1	2.793	0.798	12.25	16.32	3.41 ~ 78.05	< 0.001

3 讨论

近期有研究报道中老年人群中颈动脉不稳定性斑块的发生率升高^[6]。与粥样硬化造成的管腔狭窄程度相比, CAS 斑块的形态与脑血管事件的关系更为密切^[7]。不稳定性斑块更易于在血流冲击下破裂出血, 局部形成血栓或脱落栓子, 临床上可引起脑梗死的发生^[8]。不稳定性斑块的特征是具有较大脂质核心, 其发生与血脂存在关联性。

胆固醇是浸润到颈动脉粥样硬化斑块中的脂质的重要部分^[9], 其主要来源为 LDL。当 LDL 浓度过高时, LDL 颗粒会通过受损的血管内皮细胞间隙渗入到内膜下, 经氧化修饰成为氧化型 LDL (ox-LDL), ox-LDL 易于被巨噬细胞的清道夫受体摄取, 从而导致胆固醇积聚及促进泡沫细胞的形成, 增加斑块脂质含量。随着斑块内脂质聚积的不断增加, 逐渐形成表面纤维帽包绕富含胆固醇的脂质核心的不稳定性斑块。但本研究的统计分析显示, LDL-C 指标以及主要由 LDL-C 决定的 TC 指标与不稳定性斑块的发生均不存在有统计意义的关联, 结果提示对于不稳定性斑块的形成, LDL-C 指标并不能准确地代表 LDL 的作用。

同时本研究未发现 TG 与不稳定性斑块之间存在具有统计意义的关联, 可能与 TG 在颈动脉斑块脂质中所占比例较低^[10]有关。Lp(a) 脂质组成与 LDL 相似, 以其独有的载脂蛋白 apo(a) 与 apoB 之间通过共价键相连接, 因此具有 LDL 的致 As 特性, 但本研究亦未发现它和不稳定性斑块的生成有相关性。同时, 尽管 HDL 具有逆向转运胆固醇、防止脂质沉积, 从而抗 As 的作用, 但未发现 HDL 的胆固醇部分 HDLC 对颈动脉不稳定性斑块的生成起到保护作用。

统计结果表明 Non-HDLC 与不稳定性斑块的易感性存在有意义的关联。由于 Non-HDLC 代表了致粥样硬化胆固醇的总水平, 这一结果提示致粥样硬

化胆固醇的各个部分如 LDLC 或 Lp(a) 可能无法单独预测不稳定性斑块的发生,但其总体与不稳定性斑块的发生存在相关性。

研究发现载脂蛋白 apoB 和 apoA1 均与不稳定性斑块生成相关。apoB 的水平代表致动脉粥样硬化的脂蛋白的颗粒总数,同时也是 LDL 的主要载脂蛋白。美国心脏病协会和美国心脏病学会 (AHA/ACC) 二级预防指南 2006 年修正^[11]中已将 apoB 列为调脂治疗目标,而 Vaverkova^[12]甚至认为 apoB 应当成为调脂治疗的首要目标。本分析结果表明,在 LDL 导致不稳定性斑块生成的作用中,apoB 水平升高带来的危险性比 LDLC 大得多(校正后的 OR 值分别为 4.53 和 1.27)。这可能与更多的 LDL 颗粒增加了 LDL 进入内膜或斑块的可能性,或与其中小而密 LDL(smLDL)中颗粒增多而 smLDL 更易被氧化修饰有关^[13]。apoA1 是 HDL 的主要载脂蛋白,在调节 HDL 代谢和胆固醇转运中起了重要作用^[14],因此 Barter 等^[15]建议可将 apoA1 作为患心、脑血管疾病风险的一个临床标志物。在本研究中,尽管未发现 HDLC 与不稳定性斑块存在关联,但发现 apoA1 对不稳定性斑块生成具有保护作用,提示 HDL 防止颈动脉不稳定性斑块的作用主要取决于 apoA1 水平,apoA1 水平降低会导致 HDL 的清除作用减弱,脂质容易沉积,从而增加颈动脉不稳定性斑块发生的风险。

作为 apoB 和 apoA1 的综合指标,apoB/apoA1 能够代表胆固醇在颈动脉壁的沉积和逆转过程的平衡。近年来,apoB/apoA1 作为心脑血管疾病风险预测因子的作用逐渐得到重视^[2]。本研究结果显示指标 apoB/apoA1 与不稳定性斑块的关联性 (OR = 17.85) 强于比值 TC/HDLC (OR = 1.67)。另外,与指标 TC/HDLC 不同,血浆中 apoB 和 apoA1 水平的检测不受禁食状态的影响,便于临床工作。进一步的危险因素分析发现 apoB/apoA1 是不稳定性斑块发生的独立危险因素,有可能成为预测颈动脉不稳定性斑块易感性的独立指标。近期王冠等^[16]对 1 011 例中国老年人的研究发现 apoB/apoA1 是冠状动脉粥样硬化的独立危险因素 (OR = 31.58),提示该指标可能是中国中老年人 As 的共同独立预测因子。

总之,本研究结果提示脂代谢异常可能在不稳定性斑块的发生中起了重要作用,特别是指标 apoB/apoA1 可能是不稳定性斑块的独立预测指标,

但需大规模前瞻性研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] 王拥军. 应加强颈动脉粥样硬化的基础和临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34 (5): 257-258.
- [2] Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: A strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy - A review of the evidence[J]. J Intern Med, 2006, 259 (5): 493-519.
- [3] Carnevale Schianca GP, Pedrazzoli R, Onolfo S, et al. ApoB/apoA I ratio is better than LDLC in detecting cardiovascular risk[J]. Nutr Metab Cardiovas Dis, 2011, 21 (6): 406-411.
- [4] 王薇, 霍勇, 赵冬, 等. 中老年人群血脂水平对新发颈动脉斑块的预测作用[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (12): 1118-1122.
- [5] 张敬霞, 王宏光, 宋世宗. 脑梗塞患者颈动脉粥样硬化斑块的超声研究[J]. 天津医科大学学报, 2001, 7 (4): 547-549.
- [6] 张国平, 薛萍. 老年脑梗塞患者颈动脉颅外段动脉粥样硬化 100 例分析[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20 (8): 1262-264.
- [7] 李红玲. 脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (12): 1030-032.
- [8] 李世英, 刘美香. 溶血磷脂酸与急性脑梗死患者颈动脉斑块超声学特征相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20 (23): 3623-625, 628.
- [9] Mughal MM, Khan MK, Demarco JK, et al. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque[J]. Expert Rev Cardiovas Ther, 2011, 9 (10): 1315-330.
- [10] Marinello E, Setacci C, Giubolini M, et al. Lipid composition in atheromatous plaque: Evaluation of the lipid three-phase percentage[J]. Life Sci, 2003, 72 (24): 2689-694.
- [11] Smith Jr. SC, Bonow RO, Hutter Jr. AM. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update[J]. Circulation, 2006, 113 (22): e847.
- [12] Vaverkova H. LDLC or apoB as the best target for reducing coronary heart disease: Should apoB be implemented into clinical practice[J]? Clinical Lipidology, 2011, 6 (1): 35-48.
- [13] 沈昊, 沈国荣, 杨鸿林, 等. 小颗粒致密低密度脂蛋白与颈动脉斑块形成及危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (11): 926-928, 956.
- [14] Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets[J]. Am J Cardiol, 2007, 100 (11 SUPPL. 1): S32-S40.
- [15] Barter PJ, Rye KA. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk[J]. J Intern Med, 2006, 259 (5): 447-454.
- [16] 王冠, 李艳芳. 脂蛋白(a)与其他脂蛋白和载脂蛋白相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12 (9): 792-794.

(此文编辑 李小玲)