

动脉粥样硬化指数与血清抗心磷脂抗体及抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体水平的相关性研究

王君君, 章帆, 姜丰, 陈坚, 胡丽娟, 郑晓勇, 王瑜敏
(温州医科大学附属第一医院医学检验中心, 浙江省温州市 325000)

[关键词] 动脉粥样硬化; 动脉粥样硬化指数; 抗心磷脂抗体; 抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体; 同型半胱氨酸; 载脂蛋白 A1

[摘要] 目的 探讨动脉粥样硬化指数(AI)与血清抗心磷脂抗体(ACA)及抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体(a $\beta 2$ GP1)水平的关系,为动脉粥样硬化(As)的预防控制提供参考依据。方法 选择温州医科大学附属第一医院 2017 年 3 月至 2018 年 6 月住院患者 34 598 例,检测其血清 ACA、ACA-IgA、ACA-IgG、ACA-IgM、a $\beta 2$ GP1、a $\beta 2$ GP1-IgA、a $\beta 2$ GP1-IgG、a $\beta 2$ GP1-IgM、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸(Hcy)、载脂蛋白 A1(ApoA1)。计算 AI,根据 AI 将患者分为高危组(AI ≥ 4)和低危组(AI < 4)。利用统计软件进行相关分析。结果 高危组 ACA 和 a $\beta 2$ GP1 的阳性率均高于低危组($\chi^2=23.276$ 和 17.603 , 均 $P=0.000$),且年龄、ACA-IgA、ACA-IgG、a $\beta 2$ GP1-IgA、a $\beta 2$ GP1-IgG、Hcy 水平亦均高于低危组(均 $P<0.05$),而 ApoA1 水平低于低危组($P=0.000$)。相关性分析显示,AI 与 ACA-IgA、ACA-IgG、a $\beta 2$ GP1-IgA、a $\beta 2$ GP1-IgG、Hcy 均呈正相关($r=0.048, 0.032, 0.094, 0.014, 0.142$, 均 $P<0.01$),与 ApoA1 呈负相关($r=-0.447, P=0.000$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、ACA-IgA、Hcy、a $\beta 2$ GP1 是 As 的危险因素,ApoA1 是 As 的保护因素。结论 随着 ACA-IgA、a $\beta 2$ GP1、Hcy、年龄的升高,ApoA1 的降低,患者 AI 逐渐升高,As 危险度也相应升高。临床上应密切关注 ACA、a $\beta 2$ GP1、Hcy、ApoA1 异常的高龄患者,以预防 As 的发生。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Study on the correlation between atherogenic index and serum anti-cardiolipin antibody and anti- $\beta 2$ glycoprotein 1 antibody levels

WANG Junjun, ZHANG Fan, JIANG Feng, CHEN Jian, HU Lijuan, ZHENG Xiaoyong, WANG Yumin

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; atherogenic index; anti-cardiolipin antibody; anti- $\beta 2$ glycoprotein 1 antibody; homocysteine; apolipoprotein A1

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between atherogenic index (AI) and serum anti-cardiolipin antibody (ACA) and anti- $\beta 2$ glycoprotein 1 antibody (a $\beta 2$ GP1), and to provide reference for the prevention and control of atherosclerosis (As). **Methods** 34 598 hospital patients were selected from the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University from March 2017 to June 2018. Serum ACA, ACA-IgA, ACA-IgG, ACA-IgM, a $\beta 2$ GP1, a $\beta 2$ GP1-IgA, a $\beta 2$ GP1-IgG, a $\beta 2$ GP1-IgM, total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, homocysteine (Hcy) and apolipoprotein A1 (ApoA1) were detected. AI was calculated and the patients were divided into high-risk group (AI ≥ 4) and low-risk group (AI < 4) according to AI. Correlation analysis was performed by statistical software. **Results** The positive rates of ACA and a $\beta 2$ GP1 in high-risk group were higher than those in low-risk group ($\chi^2=23.276$ and 17.603 , all $P=0.000$), and the levels of age, ACA-IgA, ACA-IgG, a $\beta 2$ GP1-IgA, a $\beta 2$ GP1-IgG and Hcy in high-risk group were also higher than those in low-risk group (all $P<0.05$), while the level of ApoA1 was lower than that in low-risk group ($P=0.000$). The correlation analysis showed that AI was positively correlated with ACA-IgA, ACA-IgG, a $\beta 2$ GP1-IgA, a $\beta 2$ GP1-IgG and Hcy ($r=0.048, 0.032, 0.094, 0.014, 0.142$, all $P<0.01$), and negatively correlated with ApoA1 (r

[收稿日期] 2019-01-19

[修回日期] 2019-03-25

[作者简介] 王君君,本科,研究方向为临床免疫学检验,E-mail 为 jum2520@126.com。通信作者王瑜敏,教授,研究方向为临床免疫学检验,E-mail 为 wym0577@163.com。

$= -0.447, P=0.000$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, ACA-IgA, Hcy and a β 2GP1 were risk factors for As, and ApoA1 was protective factor for As. **Conclusion** With the increase of ACA-IgA, a β 2GP1, Hcy and age, the decrease of ApoA1, AI gradually increases, and As risk increases accordingly. Clinically, we should pay close attention to the elderly patients with abnormal ACA, a β 2GP1, Hcy and ApoA1 in order to prevent the occurrence of As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是多种危险因素综合作用的结果,其因动脉血管壁内胆固醇脂大量堆积,出现脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄,一旦发展到足以阻塞动脉腔,则该动脉所供应的组织或器官将发生缺血或坏死,给患者的生命带来严重威胁^[1]。动脉粥样硬化指数(atherogenic index, AI)自俊藤敬太郎^[2]1981年报告以来,国内进行过大量研究,并在第9届全国脂蛋白学术会议^[3]上被认为是预测衡量As危险度的可靠指标之一。近来又有研究表明,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)^[4]和载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1)^[5-6]与As密切相关,自身免疫性疾病也可增加As的发病率和死亡率^[7-8],自身免疫性抗体如抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibody, ACA)和抗 β 2糖蛋白1抗体(anti- β 2 glycoprotein 1 antibody, a β 2GP1)均与As存在密切联系^[9]。目前,国内外缺乏针对As危险度与ACA及a β 2GP1关系的大规模临床数据,为此本文进行调查研究,为临床诊断和治疗工作提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组

选择温州医科大学附属第一医院2017年3月至2018年6月住院患者34 598例,其中包括公务员、医务人员、教师、学生、企业员工等;其中男性19 221例,年龄为21~101岁,平均年龄为(56.67 \pm 15.79)岁;女性15 377例,年龄为21~102岁,平均年龄为(55.27 \pm 14.95)岁,男女性别的年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。根据可反映As危险度的AI,将住院患者分为高危组(AI \geq 4)和低危组(AI<4)。排除标准:①非温州地区人群;②伴有多个器官功能严重衰竭者;③资料不全或病例重复者。本研究方案获得所有研究对象或其亲属的知情同意及温州医科大学附属第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

采集研究对象空腹12 h以上的5 mL静脉血样本,进行3 500 r/min离心5 min分离血清,检测指标包括:ACA、ACA-IgA、ACA-IgG、ACA-IgM、

a β 2GP1、a β 2GP1-IgA、a β 2GP1-IgG、a β 2GP1-IgM、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、Hcy、ApoA1,并按公式AI=(TC-HDLC)/HDLC^[3]计算出AI。指标TC(美国Beckman Coulter公司)、HDLC(日本SEKISUI公司)、Hcy(浙江夸克生物科技有限公司)均采用酶法在AU5800全自动生物化学分析仪(美国Beckman Coulter公司)上进行检测,ApoA1(宁波普瑞柏生物技术股份有限公司)采用免疫比浊法在AU5800全自动生物化学分析仪上进行检测,ACA、ACA-IgA、ACA-IgG、ACA-IgM、a β 2GP1、a β 2GP1-IgA、a β 2GP1-IgG、a β 2GP1-IgM采用ELISA法(美国INOVA诊断公司)在Addcare全自动酶联免疫分析仪(烟台艾德康生物科技有限公司)上进行检测。

1.3 统计学处理

运用Kolmogorov-Smirnov检验对资料进行正态性检验;正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(P25, P75)表示,2组间比较采用Mann-Whitney u 检验;计数资料以百分数表示,2组间比较采用 χ^2 检验(Chi-square test);相关性采用Spearman相关系数和多元线性回归分析进行分析;运用Logistic回归分析来评估ACA及a β 2GP1与As危险度之间的相关性。采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危组和低危组ACA、a β 2GP1、Hcy、ApoA1比较

高危组患者年龄、ACA-IgA、ACA-IgG、a β 2GP1-IgA、a β 2GP1-IgG、Hcy水平均高于低危组,差异有统计学意义($P=0.000, 0.041, 0.000, 0.000, 0.024, 0.000$)。高危组患者ApoA1水平低于低危组,差异有统计学意义($P=0.000$)。高危组患者ACA和a β 2GP1的阳性率均高于低危组,差异有统计学意义($\chi^2=23.276$ 和 $17.603, P=0.000$ 和 0.000)(表1)。

表 1. 高危组和低危组 ACA、aβ2GP1、Hcy、ApoA1 比较

Table 1. Comparisons of ACA, aβ2GP1, Hcy and ApoA1 level between high-risk group and low-risk group

项 目	高危组 (n=10636)	低危组 (n=23962)	u 值/t 值/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	58(48,68)	56(44,67)	118406244.0 ^a	0.000
AI	5.508±2.845	2.749±0.730	99.296 ^b	0.000
ACA 阳性[例(%)]	914(8.6)	1703(7.1)	23.276 ^c	0.000
ACA-IgA (APL)	1.931±29.204	1.318±15.339	2.042 ^b	0.041
ACA-IgG (GPL)	1.513(0.273,2.941)	1.413(0.202,2.811)	124047063.0 ^a	0.000
ACA-IgM (MPL)	6.342(4.688,8.253)	6.250(4.688,8.174)	125996234.5 ^a	0.094
aβ2GP1 阳性[例(%)]	878(8.3)	1672(7.0)	17.603 ^c	0.000
aβ2GP1-IgA (SAU)	3.578(1.803,7.002)	2.942(1.517,5.890)	115441702.5 ^a	0.000
aβ2GP1-IgG (SGU)	2.121±11.225	1.837±9.692	2.263 ^b	0.024
aβ2GP1-IgM (SMU)	1.344(0.270,3.053)	1.352(0.267,3.058)	127096632.0 ^a	0.696
Hcy(μmol/L)	13.42±7.03	12.51±6.20	11.520 ^b	0.000
ApoA1(g/L)	1.15(1.00,1.29)	1.35(1.18,1.53)	69352213.5 ^a	0.000

a 为 Mann-Whitney *u* 检验, b 为 *t* 检验, c 为 χ² 检验。APL: IgA 磷脂单位 (IgA phospholipid unit); GPL: IgG 磷脂单位 (IgG phospholipid unit); MPL: IgM 磷脂单位 (IgM phospholipid unit)^[10]。SAU: 标准 IgA 抗 β2 糖蛋白 1 单位 (standard IgA anti-β2GP1 unit); SGU: 标准 IgG 抗 β2 糖蛋白 1 单位 (standard IgG anti-β2GP1 unit); SMU: 标准 IgM 抗 β2 糖蛋白 1 单位 (standard IgM anti-β2GP1 unit)^[11]。

2.2 AI 与 ACA、aβ2GP1、Hcy、ApoA1 的 Spearman 相关分析

Spearman 相关分析结果显示, AI 与 ACA-IgA、ACA-IgG、aβ2GP1-IgA、aβ2GP1-IgG、Hcy 均呈正相

关 ($r = 0.048、0.032、0.094、0.014、0.142$, $P = 0.000、0.000、0.000、0.008、0.000$), 与 ApoA1 呈负相关 ($r = -0.447, P = 0.000$) (表 2)。

表 2. AI 与 ACA、aβ2GP1、Hcy、ApoA1 的相关性分析

Table 2. Analysis of correlation between AI and ACA, aβ2GP1, Hcy, ApoA1

检验值	ACA-IgA	ACA-IgG	ACA-IgM	aβ2GP1-IgA	aβ2GP1-IgG	aβ2GP1-IgM	Hcy	ApoA1
<i>r</i>	0.048	0.032	0.007	0.094	0.014	0.003	0.142	-0.447
<i>P</i>	0.000	0.000	0.186	0.000	0.008	0.604	0.000	0.000

2.3 AI 影响因素的多元线性回归分析

以 AI 为因变量, Spearman 相关分析中有统计学意义的 6 个变量 (ACA-IgA、ACA-IgG、aβ2GP1-IgA、aβ2GP1-IgG、Hcy、ApoA1) 为自变量, 采用多元线性回归分析 Stepwise 法筛选自变量。得到回归方程: $AI = 7.776 + (-3.246) \times ApoA1 + 0.008 \times ACA-IgG + 0.000 \times a\beta 2GP1-IgA$ ($F = 2929.524, P = 0.000$)。进一步提示 AI 与 ACA-IgG 呈正相关, 与 ApoA1 呈负相关。

2.4 高危 As 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以是否纳入高危组 ($AI \geq 4$) 为因变量 (0 = 未纳入高危组, 1 = 纳入高危组), 对 Mann-Whitney *u* 检验、*t* 检验及 χ² 检验中有意义的 9 个变量 (年龄、ACA-IgA、ACA-IgG、aβ2GP1-IgA、aβ2GP1-IgG、Hcy、ApoA1、ACA、aβ2GP1) 为自变量, 进行多因素

Logistic 回归分析, 结果显示, 年龄、ACA-IgA、Hcy、aβ2GP1 是 As 的危险因素, ApoA1 是 As 的保护因素 (表 3)。

3 讨 论

动脉粥样硬化是一种常见的心血管疾病, 该病主要是因为脂质类物质在动脉内膜上不断沉积, 血管壁上出现粥样斑块, 动脉壁厚度增加, 弹性降低, 动脉管腔变得狭窄, 从而影响组织供血^[12]。若病变部位在脑部, 则会使患者出现脑部缺血、脑血管破裂或者脑萎缩等; 若病变部位在冠状动脉, 则会引起心肌梗死、心律失常, 严重者甚至会发生猝死; 若病变部位在肾脏, 可能会导致顽固性高血压, 甚至出现肾功能不全。自从日本学者提出可预测 As 的

指标 AI 后,国内对此进行了大量的研究^[13-15],证实 AI 是反映脂代谢紊乱的一个综合性指标,是预测衡

量 As 危险度的可靠指标。

表 3. 高危 As 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of high-risk As

因素	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	0.003	0.001	17.221	0.000	1.003	1.002 ~ 1.005
ACA-IgA	0.002	0.001	4.081	0.043	1.002	1.000 ~ 1.003
Hcy	0.008	0.002	19.783	0.000	1.008	1.005 ~ 1.012
ApoA1	-3.269	0.054	3681.629	0.000	0.038	0.034 ~ 0.042
a β 2GP1	0.146	0.054	7.224	0.007	1.157	1.040 ~ 1.286

近期外国学者 Iseme 等^[9]研究发现,ACA 是 As 的独立危险因素(OR = 1.30, 95% CI 1.15 ~ 1.49),且作为诱导 ACA 与心磷脂相结合的辅助因子 β 2GP1,其抗体 a β 2GP1 也与 As 存在紧密联系,但国内与此相关的研究却较少。于是我们对其进行了研究,结果显示高危组患者 ACA 和 a β 2GP1 的阳性率均高于低危组,且年龄、ACA-IgA、ACA-IgG、a β 2GP1-IgA、a β 2GP1-IgG、Hcy 水平亦均高于低危组,而 ApoA1 水平低于低危组;反映 As 危险度的 AI 与 ACA-IgA、ACA-IgG、a β 2GP1-IgA、a β 2GP1-IgG、Hcy 也均呈正相关,与 ApoA1 亦呈负相关。多因素 Logistic 回归分析结果进一步显示,年龄、ACA-IgA、Hcy、a β 2GP1 是 As 的危险因素,ApoA1 是 As 的保护因素,提示高水平的 ACA-IgA、a β 2GP1、Hcy、年龄会增加 As 的发生;这与国外的研究结果一致。但 ACA 危险系数却低于上述研究,这可能与研究人群、基础疾病和其他相关并发症等因素的影响有关。

综上所述,随着 ACA-IgA、a β 2GP1、Hcy、年龄的升高,ApoA1 的降低,患者 AI 逐渐升高,As 危险度也相应升高。因此,应密切关注 ACA、a β 2GP1、Hcy、ApoA1 异常的高龄患者,从而对其发生 As 进行早期预防。

[参考文献]

- [1] 任庆远,王其国,杨文东. 原发性高血压患者颈动脉粥样硬化与血清 SF、FFA 及 Hcy 的相关性研究[J]. 临床医药实践, 2015, 24(2): 85-88.
- [2] 俊藤敬太郎. Atherogenic Index の 健康人について[J]. 临床病理, 1981, 26(补册): 333.
- [3] 鄢盛恺. 几项重要的血脂计算指标及其临床意义[C]//中华医学会检验分会,中国生物化学与分子生物学学会脂蛋白专业委员会. 第四届全国血脂分析与临床学术研讨会暨第九届全国脂蛋白学术会议论文汇编. 西宁, 2008: 59-62.

- [4] 初蕾,周珊珊,吴珊珊,等. 同型半胱氨酸致动脉粥样硬化的作用机制及最新进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(32): 6398-6400.
- [5] 张薇,刘丹,张广伟,等. 血清抗 apoA-1 IgG、MMP-9 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2): 141-144.
- [6] 王炎强,孙绍洋,耿德勤,等. 颅内动脉粥样硬化性狭窄致首发脑梗死患者载脂蛋白 B、载脂蛋白 B/载脂蛋白 AI 与脑卒中危险因素的关系研究[J]. 中国临床神经科学, 2017, 25(6): 622-628.
- [7] Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: Atherosclerosis in autoimmune diseases[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006, 2(2): 99-106.
- [8] Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(9): 1776-1785.
- [9] Iseme RA, Mcevoy M, Kelly B, et al. A role for autoantibodies in atherogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(10): 1102-1112.
- [10] Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, et al. IgG anti-cardiolipin antibody titer >40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death[J]. Stroke, 1997, 28(9): 1660-1665.
- [11] Atta AM, Estevam P, Paranó R, et al. Antiphospholipid antibodies in Brazilian hepatitis C virus carriers[J]. Braz J Med Biol Res, 2008, 41(6): 489-492.
- [12] Yang CC, Yip HK, Chen KH, et al. Impact of impaired cardiac function on the progression of chronic kidney disease--role of pharmacomodulation of valsartan[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(5): 2548-2566.
- [13] 李建斋. 血脂分析临床应用若干基本问题[J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册), 2002, 23(6): 315-317.
- [14] 刘冰,熊玮平,于洪波,等. 深圳市华侨城地区 663 例健康成人动脉粥样硬化指数水平分析[J]. 中药与临床, 2003, 22(1): 16-17.
- [15] 刘节武,刘晓东,张冠茂,等. 冠心病患者中非高密度脂蛋白胆固醇和动脉粥样硬化指数水平分析[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(1): 84-86.

(此文编辑 曾学清)