

血浆致动脉硬化指数在心血管疾病中的应用进展

陈明丹 综述, 邢艳 审校

(川北医学院医学检验系 川北医学院附属医院检验科, 四川省南充市 637000)

[关键词] 血浆致动脉硬化指数; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

[摘要] 心血管疾病(CVD)是一种严重威胁人类健康的疾病,如何较早发现并预防心血管事件的发生,是我们急需解决的问题。血浆致动脉硬化指数(AIP)是最近几年提出的 CVD 的独立预测指标,由血浆甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)比值的对数转换得出,即 $\log[\text{TG}/\text{HDLC}]$ 。相比既往单一指标而言,AIP 更能综合反映血脂代谢水平,对于疾病的临床诊断及治疗监测意义重大。现就 AIP 在 CVD 中的应用进展予以综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Progress on the application of atherogenic index of plasma in cardiovascular diseases

CHEN Mingdan, XING Yan

(Department of Medical Laboratory, North Sichuan Medical College & Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] atherogenic index of plasma; cardiovascular disease; atherosclerosis

[ABSTRACT] Cardiovascular disease (CVD) is a serious threat to human health. It is an urgent problem for clinicians to early detect and prevent the occurrence of cardiovascular events. Atherogenic index of plasma (AIP) is an independent predictor of CVD proposed in recent years. It is derived from the logarithm conversion of the ratio of triglyceride (TG) to high density lipoprotein cholesterol (HDLC), i. e., $\log[\text{TG}/\text{HDLC}]$. Compared with the previous single index, AIP can more comprehensively reflect the level of lipid metabolism, which is of great significance for clinical diagnosis and treatment monitoring of diseases. This article reviews the application of AIP in CVD.

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),又称为循环系统疾病,包括心脏、动静脉血管、微血管的一类疾病总称。CVD 一般与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)有关,主要危险因素有吸烟、肥胖、高血压、糖尿病等。随着经济的不断发展,生活和医疗条件的改善以及预期寿命的延长,中国逐步步入老龄化社会,随之而来的心血管病死亡率也逐渐增加,现已成为死亡原因之首^[1]。如何较早发现并预防心血管事件的发生,是我们急需解决的问题。目前已有许多血浆脂质相关参数被用于评估 CVD 的风险,如血浆脂质和脂蛋白的浓度、载脂蛋白、总胆固醇(total cholesterol, TC)或低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)或其他参数的组合,但这些指标对 CVD 的预测价值有限^[2]。血浆致动脉硬化指数(atherogenic

index of plasma, AIP)是血浆甘油三酯(triglyceride, TG)与 HDLC 比值的对数转换值,即 $\log[\text{TG}/\text{HDLC}]$,是最近几年提出的 CVD 的独立预测指标。

1 血浆致动脉硬化指数的概念及由来

在研究冠心病的进展过程中,人们发现了不同大小的 LDL 对冠心病的影响是不同的,尤以小而密低密度脂蛋白(small and dense low density lipoprotein, sdLDL)与冠心病的关系最密切,是冠心病的独立危险因素^[3]。Dobiášová 等^[2]通过研究发现 AIP 的值与氧化型低密度脂蛋白颗粒的直径成反比,并间接显示 sdLDL 颗粒大小,可作为一个替代反映低密度脂蛋白粒径的间接方法,并建议将此指标称为血浆致动脉硬化指数。它的取值范围从负到正,而且从负值到正值的递增也反映了 CVD 的风险逐渐增大。

[收稿日期] 2019-04-29

[修回日期] 2019-06-06

[作者简介] 陈明丹,硕士研究生,研究方向为自身免疫性疾病的诊断,E-mail 为 516662670@qq.com。通信作者邢艳,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为自身免疫性疾病发病机制及实验诊断,E-mail 为 381679399@qq.com。

健康女性的值低于 0.1,有高血压、糖尿病、血脂异常等 CVD 风险因素的患者 AIP 值增加至 0.4。学者建议,AIP 的值在-0.3~0.1 为低 CVD 风险,0.1~0.24 为中等风险,大于 0.24 为高 CVD 风险^[4]。AIP 与 HDL、LDL 和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)粒径相关,与 Castelli 风险指数 I (TC/HDLC)、Castelli 风险指数 II (LDLC/HDLC)和致 As 系数 $[(TC-HDLC)/HDLC]$ 相比,它是 CVD 最敏感的标志物^[5],对评价及预测 CVD 的严重程度及发病规律、监测饮食及药物治疗效果等方面具有重要意义。

2 血浆致动脉硬化指数与动脉粥样硬化危险因素的关系

2.1 血浆致动脉硬化指数与肥胖

随着生活水平的提高,肥胖日渐成为威胁人类身体健康的元凶,也是 CVD 的主要危险因素之一。肥胖意味着脂肪细胞累积增多,脂肪细胞和脂肪组织储存着大量的脂类,包括 TG 和游离胆固醇^[6]。脂肪细胞肥大和过多的脂肪组织积聚可促进致病性脂肪细胞和脂肪组织的作用,导致循环脂质水平异常,而血脂异常是 CVD 最重要的危险因素之一^[7-8]。AIP 是 TG 和 HDLC 比值的对数转换值,它可全面反映致 As 和抗 As 因子之间的平衡,常用作血脂异常和相关疾病(如 CVD)的最佳指标^[9]。最新研究表明 AIP 水平与肥胖、体质指数呈正相关,是与肥胖相关的新型和更好的生物标志物,控制 AIP 水平对预防肥胖很有帮助^[10]。

2.2 血浆致动脉硬化指数与糖尿病

糖尿病表现为以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,分为 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。T1DM 一般发病较早,绝大多数与自身免疫有关,表现为胰岛素的绝对缺乏。T2DM 发病较晚,是由遗传因素及环境因素共同作用而形成的多基因遗传性复杂病,表现为胰岛素抵抗和相对胰岛素缺乏。在 T2DM 背景下观察到的脂质代谢异常可能导致 CVD 风险增加^[11]。在 T2DM 中,脂质异常的特征在于 TG 升高和 HDL 水平降低以及 VLDL 亚组分 1(VLDL1)和 sdLDL 的增加。胰岛素抵抗和相对胰岛素缺乏可能有助于这些脂质变化,因为胰岛素在调节脂质代谢中起重要作用^[12]。同时高血糖也可导致脂质异常,控制血糖水平后通过降低

VLDL 和 TG 水平改善糖尿病的心血管预后^[13]。总之,AIP 值可能是中国 T2DM 患者心血管事件的有用预测指标。

2.3 血浆致动脉硬化指数与炎症

炎症在所有 As 形成步骤中起着关键作用:从泡沫细胞积聚到脂肪条纹组织和纤维斑块形成,直到急性斑块破裂和血栓形成。常见的心血管危险因素,如吸烟、高血压、高血糖或胰岛素抵抗,往往都会产生慢性炎症^[14]。而炎症可促进脂质过氧化增强,HDLC 水平降低,使 AIP 值升高。薛超等^[15]研究了类风湿关节炎患者炎症状态对血脂的影响,发现炎症指标 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)与血脂存在显著的相关性,其中 ESR 水平与 AIP 呈正相关,CRP 与 LDLC 呈正相关,CRP 和 ESR 与 HDLC 呈负相关。在 T2DM 中,低度全身性炎症通过抑制胰岛素受体将肥胖与胰岛素抵抗联系起来,它可导致 TG、VLDL、LDL 升高以及 HDL 降低;学者观察到有代谢综合征的 T2DM 患者全身性炎症、胰岛素抵抗与升高的 AIP 有密切关系^[16]。

3 血浆致动脉硬化指数与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化的发生最早从动脉内膜受累开始^[17]。sdLDL 是致 As 的主要因素,它的颗粒小,数量多,唾液酸含量少,表面易暴露,大量的 sdLDL 很容易穿过血管内皮与动脉壁上糖蛋白结合,逐渐形成脂质沉积,引起 As。另一方面,sdLDL 易被氧化成氧化型低密度脂蛋白,从而使趋化因子及黏附分子发生聚集,诱导单核细胞转化为巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白产生泡沫细胞,也可诱发 As^[18]。目前 sdLDL 的直接测定常采用梯度凝胶电泳和高效凝胶过滤层析等方法,价格高昂,过程复杂,临床实验室不能常规开展。AIP 的值与 LDLC 颗粒的直径成反比,并间接显示 sdLDL 颗粒大小。因此在进行常规血脂分析的同时,计算 AIP 值可以更为准确地评价血脂致 As 的倾向。目前临床常利用彩色多普勒超声来确定颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)从而间接反映血管内膜厚度,可用于评估 As 形成的初期变化^[19]。正常 CIMT 应小于 1.0 mm,1.0~1.2 mm 为内膜增厚,1.2~1.4 为斑块形成,CIMT 测定现已广泛应用于临床中。研究发现在系统性红斑狼疮活动期以及糖尿病患者中,出现 AIP 异常增高,并且

伴随着 CIMT 的增厚; AIP 水平增高与 CIMT 增厚呈正相关, AIP 被认为是亚临床 As 的独立预测因子^[20]。最近研究发现亚临床 As 与 AIP 存在较强且独立的关联, 而与 TC、TG、HDL、TC/HDL 和 LDL 之间没有独立的相关性, 因此 AIP 可作为亚临床 As 监测指标^[21-22]。

4 血浆致动脉硬化指数与心血管疾病的 关系

现临床上常通过对血浆脂质和脂蛋白、载脂蛋白、TC、LDLC 与 HDLC、TG 等实验室指标的定量分析, 监测血脂紊乱, 但这些指标已被证实对 CVD 的预测价值有限。研究发现 AIP 是冠心病重要且独立的预测因子, 可能优于传统的脂质参数和其他脂质比率^[23]。AIP 的升高与其他 CVD 危险因素有关, 这些危险因素的变化会影响 AIP 指数。因此, AIP 应该用作 CVD 的常规监测指标, 特别是对有其他心血管危险因素的人^[24]。同时有研究提出冠心病和对照者之间 AIP 的显著差异仅存在于多支病变患者中, 而不存在于单支病变患者中^[25]。Guelker 等^[26]在研究中通过冠状动脉造影确诊冠状动脉慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)患者 317 例, 在进行经皮冠状动脉介入治疗前后分别测定 AIP 值, 发现 AIP 值增高到大于 0.21 与冠状动脉较长的闭塞长度和使用较长的支架以及较多的植入支架数相关, 而且术后会有再狭窄及冠心病的复发, 因此认为 AIP 可能是复杂性 CTO 的独立预测因子。Wan 等^[27]也证实了升高的 AIP 是闭塞冠状动脉血管重建后再发 CVD 的强有力的独立预测因子。

5 血浆致动脉硬化指数的临床应用价值

血浆致动脉硬化指数是近几年提出的 CVD 的独立预测指标, 与单项血脂指标相比, 它更能综合反映血脂代谢水平, 对于疾病的临床诊断及治疗监测意义重大。研究表明, 中等到剧烈的体力活动与 AIP 之间存在独立的负相关关系, 运动会诱发更强的胰岛素作用和胰岛素敏感性。与单独饮食因素相比, 单独的体力活动可能在降低某些心血管代谢紊乱方面发挥更重要的作用^[28]。也有研究表明 W86 亚麻籽显著降低 AIP, 可以成为人类心脏健康和抗 As 饮食的一部分^[29]。与饮食、运动相比, 药物的作用也十分重要。用环丙贝特和他汀类药物及尼克酸联合治疗能显著降低 AIP, 与包含吡格列酮

在内的降糖药物治疗相结合, 可进一步降低 T2DM 患者的 AIP 水平^[3]。同时也有研究表明高血压和血脂异常的同时治疗更能降低心血管事件的发生率。通过药物、运动、饮食可在一定程度上降低 AIP 值, 因此监测 AIP 值的变化有利于掌握疾病的严重程度及发病规律, 较早地发现并预防心血管事件的发生。然而 AIP 数值是否易受研究人群或其他因素的干扰, 目前尚未可知。

[参考文献]

- [1] Chang Y, Li Y, Guo X, et al. The association of ideal cardiovascular health and atherogenic index of plasma in rural population: A cross-sectional study from Northeast China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(10): 1027.
- [2] Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) 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.
- [3] Zhan Y, Xu T, Tan X. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil-lymphocyte ratio[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 96.
- [4] Dobiášová M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice[J]. *Vnitr Lek*, 2006, 52(1): 64-71.
- [5] Bo MS, Cheah WL, Lwin S, et al. Understanding the relationship between atherogenic index of plasma and cardiovascular disease risk factors among staff of an university in Malaysia[J]. *J Nutr Metab*, 2018, 2018: 7027624.
- [6] Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008, 6(3): 343-368.
- [7] Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association [J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(4): 304-383.
- [8] Nishide R, Ando M, Funabashi H, et al. Association of serum hs-CRP and lipids with obesity in school children in a 12-month follow-up study in Japan [J]. *Environ Health Prev Med*, 2015, 20(2): 116-122.
- [9] Bora K, Pathak MS, Borah P, et al. Association of the apolipoprotein A-I gene polymorphisms with cardiovascular disease risk factors and atherogenic indices in patients from Assam, Northeast India [J]. *Balkan J Med Genet*, 2017, 20(1): 59-70.
- [10] Zhu X, Yu L, Zhou H, et al. Atherogenic index of plasma

- is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 37.
- [11] Goel S, Garg PK, Malhotra V, et al. Dyslipidemia in type II diabetes mellitus--An assessment of the main lipoprotein abnormalities[J]. *Bangladesh J Med Sci*, 2016, 15(1): 99-102.
- [12] Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 886-899.
- [13] Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, et al. Diabetes dyslipidemia[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(2): 203-219.
- [14] Li JJ. Inflammation in coronary artery diseases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(21): 3568-3575.
- [15] 薛超, 刘文玲, 孙艺红, 等. 炎症及免疫指标对类风湿关节炎患者血脂的影响分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(10): 941-945.
- [16] Pourfarzam M, Zadhoush F, Sadeghi M. The difference in correlation between insulin resistance index and chronic inflammation in type 2 diabetes with and without metabolic syndrome[J]. *Adv Biomed Res*, 2016, 5: 153.
- [17] Balta S, Aparci M, Ozturk C, et al. Carotid intima media thickness and subclinical early atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 1146.
- [18] Jeurissen MLJ, Walenbergh SMA, Houben T, et al. Prevention of oxLDL uptake leads to decreased atherosclerosis in hematopoietic NPC1-deficient *Ldlr^{-/-}* mice[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 59-65.
- [19] Uslu AU, Kucuk A, Balta S, et al. The relation between ischemia modified albumin levels and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(1): 32-37.
- [20] Uslu AU, Kucuk A, Icli A, et al. Plasma atherogenic index is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Eurasian J Med*, 2017, 49(3): 193-197.
- [21] Cure E, Icli A, Uslu AU, et al. Atherogenic index of plasma: a useful marker for subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(5): 1273-1280.
- [22] Icli A, Cure E, Uslu AU, et al. The relationship between atherogenic index and carotid artery atherosclerosis in familial mediterranean fever[J]. *Angiology*, 2017, 68(4): 315-321.
- [23] Cai G, Shi G, Xue S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. *Medicine*, 2017, 96(37): e8058.
- [24] Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaian M, et al. Atherogenic index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2015, 29(1): 240.
- [25] Ni W, Zhou Z, Liu T, et al. Gender-and lesion number-dependent difference in "atherogenic index of plasma" in Chinese people with coronary heart disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13207.
- [26] Guelker JE, Bufe A, Blockhaus C, et al. The atherogenic index of plasma and its impact on recanalization of chronic total occlusion[J]. *Cardiol J*, 2018, doi: 10.5603/CJ.a2018.0064.
- [27] Wan K, Zhao J, Huang H, et al. The association between triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio and all-cause mortality in acute coronary syndrome after coronary revascularization[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123521.
- [28] Edwards MK, Loprinzi PD. Physical activity and diet on atherogenic index of plasma among adults in the United States: mediation considerations by central adiposity[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(6): 826-831.
- [29] Króliczewska B, Mista D, Ziamik A, et al. The effects of seed from *Linum usitatissimum*, cultivar with increased phenylpropanoid compounds and hydrolysable tannin in a high cholesterol-fed rabbit[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 76.

(此文编辑 曾学清)