

联合检测同型半胱氨酸与脂蛋白 a 对高血压患者动脉粥样硬化的预测意义

朱芳萱 卢锋 李卫 杨建荣

【摘要】 目的:探讨联合检测高血压患者同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白 a[Lp(a)]对动脉粥样硬化(AS)风险的预测价值。**方法:**分别采用酶循环法和免疫比浊法检测 326 例高血压 AS 患者(AS 组)和 324 例高血压非 AS 患者(非 AS 组)血清中 Hcy、Lp(a)水平,采用二元 logistic 回归分析高血压患者 AS 的影响因素。通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 Hcy 和 Lp(a)联合检测对 AS 风险的预测价值。**结果:**AS 组血浆 Hcy、Lp(a)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显高于非 AS 组(P 均 <0.05)。Logistic 回归分析显示,血浆 Hcy、Lp(a)、LDL-C 是 AS 的影响因素(P 均 <0.05);ROC 曲线分析提示,Hcy 检测的曲线下面积(AUC)为 0.829, 95%CI:0.797~0.861, 敏感度 76.5%, 特异性 84.6% ($P<0.001$);Lp(a)检测的 AUC 为 0.841, 95%CI:0.807~0.876, 敏感度 77.2%, 特异性 81.3% ($P<0.001$);Hcy 与 Lp(a)联合检测的 AUC 为 0.942, 95%CI:0.926~0.958, 敏感度 83.8%, 特异性 85.2% ($P<0.001$)。**结论:**Hcy 与 Lp(a)联合检测可提高对高血压患者早期 AS 风险的预测效能。

【关键词】 高血压;动脉粥样硬化;同型半胱氨酸;脂蛋白 a

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.05.014

Combined homocysteine and lipoprotein(a) for predicting atherosclerosis in hypertensive patients ZHU Fangxuan¹, LU Feng², LI Wei¹, YANG Jianrong¹. 1. Department of Health Management Center, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530016; 2. Department of Geriatric Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530016, China

【Abstract】 Objective To investigate the performance of combined homocysteine (Hcy) and lipoprotein(a) [Lp(a)] for assessing atherosclerosis (AS) risk in hypertensive patients. **Methods** Serum levels of Hcy and Lp(a) were measured by enzyme cycling and immunoturbidimetric assays in 650 hypertensive patients with (AS group, $n=326$) or without AS (non-AS group, $n=324$). Binary logistic regression was performed to analyze the influencing factors of AS in hypertensive patients. The predictive value of combined Hcy and Lp(a) levels for presence of AS was evaluated by Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Serum levels of Hcy, Lp(a), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly higher in AS group than in non-AS group (all $P<0.05$). Serum Hcy, Lp(a), and LDL-C were closely associated with AS (all $P<0.05$). In terms of predictive value of Hcy, Lp(a) or both for the presence of AS, ROC analysis showed that area under the curve (AUC) for Hcy was 0.829 (95%CI: 0.797-0.861), sensitivity 76.5%, specificity 84.6% ($P<0.001$), AUC for Lp(a) was 0.841 (95%CI: 0.807-0.876), sensitivity 77.2%, specificity 81.3% ($P<0.001$), and AUC for

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210204);广西科技重大专项(桂科AA22096018)

作者单位:530016 南宁,广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)健康管理中心(朱芳萱,李卫,杨建荣),老年心血管病科(卢锋)

通信作者:卢锋, E-mail:2127655@qq.com

combined Hcy and Lp(a) was 0.942 (95%CI: 0.926-0.958), sensitivity 83.8%, specificity 85.2% ($P<0.001$). **Conclusion** Combined serum Hcy and Lp(a) levels improve the predictive efficacy of early AS risk in hypertensive patients.

【Key words】 Hypertension; Carotid atherosclerosis; Homocysteine; Lipoprotein (a)

高血压促进动脉粥样硬化 (AS) 形成, 导致心血管疾病事件的发生, 我国心血管疾病现患人数中 90% 以上合并高血压^[1]。为高血压患者早期 AS 的发生提供预警, 及早干预 AS, 延缓 AS 进展, 是降低不良心血管事件发生的重要策略。

高浓度同型半胱氨酸 (Hcy) 抑制内皮细胞抗氧化系统, 增加细胞内活性氧 (ROS) 的生成, 促进氧化应激。ROS 干扰脂蛋白的代谢, 引起血管内皮细胞受损和功能紊乱, 加速细胞变性和坏死, 促进 AS 斑块形成^[2]。脂蛋白 a [Lp(a)] 由低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和载脂蛋白 B (ApoB) -100 通过二硫键与载脂蛋白 A (ApoA) 连接而成。血浆 Lp(a) 中同时含有 LDL 颗粒和 ApoA, 因此血浆 Lp(a) 水平 >300 mg/L 的人群患动脉粥样硬化的风险较其他人明显升高^[3-4]。已有研究表明, Hcy 和 Lp(a) 均与 AS 发病相关, 本研究探讨联合检测高血压患者血清 Hcy、Lp(a) 水平在 AS 早期风险预测中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2022 年 5 月在本院健康体检中确诊高血压的患者 650 例, 其中男性 464 例, 女性 186 例, 年龄 23~80 岁, 中位年龄 43 岁, 根据颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 将高血压患者分为 AS 组 ($n=326$, $IMT>1.2$ mm), 非 AS 组 ($n=324$, $IMT\leq 1.2$ mm)。记录患者的一般临床资料。排除标准: 慢性心脏病、风湿性疾病、凝血功能障碍、肝肾功能不全、恶性肿瘤患者。

1.2 样本收集

患者于早上 8 点采集空腹肘静脉血 2 mL, 离心后收集血清, 放置于 AU5400 型全自动生化仪 (美国贝克曼库尔特有限公司), 采用酶循环法检测血清 Hcy 水平, 免疫比浊法检测血清 Lp(a) 水平。根据《H 型高血压诊断与治疗专家共识》, 将空腹血浆 Hcy ≥ 10 μ mol/L 作为高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 的诊断标准^[5]。

1.3 动脉粥样硬化检查

采用 PHIL5500 彩色多普勒超声检测颈动脉内膜中层厚度 (IMT), 确定是否有动脉粥样硬化形成。以 $IMT>1.2$ mm 为诊断 AS 的指标。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析, 计量资料用均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用单因素方差分析, 计数资料用例数和百分比表示, 组间比较采用卡方检验, 二元 logistic 回归分析 AS 相关危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 计算 Hcy、Lp(a) 单项及联合检测预测 AS 风险的临界值及曲线下面积 (AUC)。

2 结果

2.1 AS 组与非 AS 组一般临床资料比较

AS 组的血 Hcy、Lp(a)、LDL-C 水平明显高于非 AS 组 (P 均 <0.05), 2 组间年龄、体质量指数 (BMI)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖 (FBG)、尿酸 (UA) 的差异无统计学意义。见表 1。

表1 AS组与非AS组一般资料比较

项目	AS组 ($n=326$)	非AS组 ($n=324$)	F	P
年龄/岁	43.82 \pm 14.38	43.60 \pm 10.62	2.089	0.918
BMI/kg \cdot m ⁻²	24.93 \pm 2.45	25.16 \pm 2.57	0.293	0.255
SBP/mmHg	150.91 \pm 15.67	150.98 \pm 14.02	0.936	0.392
DBP/mmHg	91.10 \pm 10.24	91.99 \pm 10.71	0.224	0.132
TC/mmol \cdot L ⁻¹	5.52 \pm 0.61	5.45 \pm 0.61	0.713	0.548
TG/mmol \cdot L ⁻¹	1.56 \pm 0.57	1.59 \pm 0.56	0.576	0.344
LDL-C/mmol \cdot L ⁻¹	3.54 \pm 0.49	2.18 \pm 0.56	5.419	<0.001
HDL-C/mmol \cdot L ⁻¹	1.36 \pm 0.33	1.38 \pm 0.32	1.551	0.088
FBG/mmol \cdot L ⁻¹	4.26 \pm 0.48	4.94 \pm 0.68	0.428	0.289
UA/ μ mol \cdot L ⁻¹	414.16 \pm 79.83	416.71 \pm 68.64	0.077	0.888
Hcy/ μ mol \cdot L ⁻¹	17.49 \pm 2.37	9.97 \pm 1.27	6.324	0.002
Lp(a)/mg \cdot L ⁻¹	321.76 \pm 194.04	210.07 \pm 147.85	4.361	0.009

2.2 AS 的危险因素分析

将高血压患者有无 AS 作为因变量, LDL-C、Hcy、Lp(a) 作为自变量进行二元 logistic 回归分析。结果显示 Hcy、Lp(a)、LDL-C 是影响 AS 的危险因素 (P 均 <0.05)。见表 2。

2.3 Hcy、Lp(a) 单项及联合检测对 AS 的预测价值

ROC 曲线显示, Hcy 预测 AS 风险的 AUC 为 0.829, 95%CI: 0.797~0.861, 临界值为 14.15 $\mu\text{mol/L}$; Lp(a) 的 AUC 为 0.841, 95%CI: 0.807~0.876, 临

界值为 320 mmol/L 。Hcy 和 Lp(a) 对于预测 AS 风险均有显著意义 (P 均 <0.05)。Hcy、Lp(a) 联合预测 AS 风险的 AUC 为 0.942, 95%CI: 0.926~0.958, 敏感度为 83.8%, 特异性为 85.2%, Hcy、Lp(a) 联合检测相对于单项 Hcy 或 Lp(a) 检测对 AS 风险的预测更有价值, 准确性更高。Hcy、Lp(a) 联合检测预测 AS 风险的拟合公式为: $\text{Logit}(P) = -7.604 + 0.357 \times \text{Hcy} + 0.011 \times \text{Lp(a)}$ 。见表 3, 图 1。

表2 高血压患者动脉粥样硬化二元logistic回归分析

项目	b	标准误	Wald	OR值	95%CI	P
Lp(a)	-0.018	0.002	93.117	0.982	0.978~0.986	<0.001
Hcy	-0.508	0.055	85.495	0.540	0.540~0.670	<0.001
LDL-C	-1.179	0.171	47.286	0.308	0.220~0.431	<0.001

表3 Hcy、Lp(a)预测动脉粥样硬化风险的ROC曲线分析

项目	b	AUC	95%CI	敏感度/%	特异性/%	P
Hcy	0.357	0.829	0.797~0.861	76.5	84.6	<0.001
LP(a)	0.011	0.841	0.807~0.876	77.2	81.3	<0.001
Hcy联合Lp(a)	—	0.942	0.926~0.958	83.8	85.2	<0.001

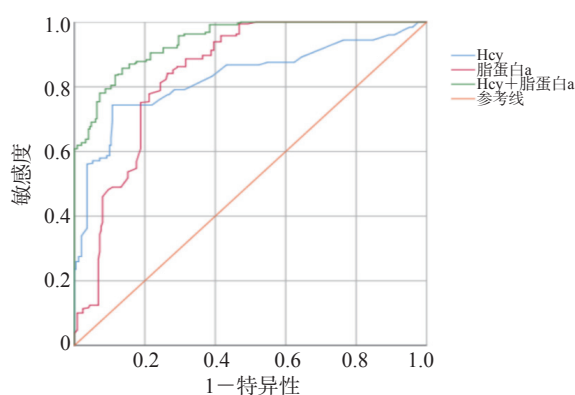


图1 Hcy、Lp(a)预测动脉粥样硬化风险的ROC曲线

3 讨论

高血压是引起 AS 的重要危险因素, 炎症反应及脂质沉着是 AS 的重要机制。曾有调查显示, 我国 75% 的高血压患者同时合并 HHcy, 因此, 在降压的同时补充叶酸降低 Hcy, 可以有效降压及减少心血管事件的发生^[6-7]。不同个体中血 Lp(a) 水平不同, 但血 Lp(a) $>300 \text{ mg/L}$ 者患 AS 的风险是血 Lp(a) $<300 \text{ mg/L}$ 者的 2 倍^[8]。因此, 检测高血压患者血清中 Hcy 及 Lp(a) 水平有助于早期预测和诊断 AS。

Hcy 水平升高可以触发氧化应激反应和炎症

反应, 促进血管中活性物质生成, 致使血管壁弹性下降, 促使 AS 的发生。Wald 等^[9] 研究显示, Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 脑卒中风险增加 59%, 缺血性心脏病风险增加 33%; 而 Hcy 每降低 3 $\mu\text{mol/L}$, 脑卒中风险降低 24%, 缺血性心脏病风险降低 16%。此外, 高华等^[10] 研究表明, 急性脑梗死患者血 Lp(a) 水平与 IMT 厚度呈正相关。有研究显示, 缺血性脑卒中患者血 Lp(a) 水平独立于胆固醇等传统危险因素, 且与颈动脉粥样硬化呈正相关。Lp(a) 促进 AS 发生的机制为: Lp(a) 通过受体或非受体进入内皮细胞, 与糖蛋白、胶原蛋白等结合, 损伤血管内皮细胞, 促使各种细胞因子和生长因子分泌释放, 巨噬细胞的吞噬作用加强, 继而转化为泡沫细胞, 参与 AS 斑块的形成。此外, Lp(a) 在动脉壁上通过氧化修饰形成氧化型 Lp(a), 相对于 Lp(a), 氧化型 Lp(a) 致 AS 作用更强。有病理研究结果显示, 在脑动脉和颈动脉粥样硬化斑块中同时发现 Lp(a) 和氧化型 Lp(a)。本研究通过 logistic 回归分析显示, Hcy、Lp(a) 是影响 AS 的危险因素。HHcy 还可以引起血脂代谢异常, 加速低密度脂蛋白的氧化, 而 Lp(a) 包含有 LDL-C 和 ApoA, Lp(a) 较 LDL-C 致 AS 的作用更大。同时, Lp(a) 还可以诱导并增

加炎症因子及内皮细胞表面黏附分子的表达^[11-12], 加速 AS 的形成。Cioni 等^[13] 在单变量分析研究中发现, Hcy 和 Lp(a) 与冠状动脉粥样硬化性血管病变显著相关, 在传统风险因素基础上增加评估 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 和 Lp(a) $\geq 500 \text{ mg/L}$, 可以提高对急性冠脉综合征患者全身动脉粥样硬化的预测, 为二级预防提供机会。Hcy 和 Lp(a) 同时升高较其中单因素升高对冠状动脉狭窄程度的影响更严重, 可使 Modified Gensini 评分更高^[13]。本研究通过 ROC 曲线证实 Hcy、Lp(a) 联合检测预测高血压患者早期 AS 的 AUC 高于两者单独检测, 说明两者联合检测的预测效能较高。所以, 对于高血压患者, 在严格控制血压的同时, 应密切关注 Hcy 及 Lp(a) 的水平, 评估 AS 发生风险, 早期干预。

综上所述, 血 Hcy、Lp(a) 水平升高与 AS 发生有关, 两者联合检测可提高对高血压患者早期 AS 风险的预测效能, 值得临床重视。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.
- [2] Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4):867.
- [3] 王丹. 脂蛋白a、同型半胱氨酸、高敏C反应蛋白和颈动脉内中膜厚度与高血压合并冠心病相关性研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021.
- [4] Ugovšek S, Šebešljen M. Lipoprotein(a)—the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation[J]. Biomolecules, 2021, 12(1):26.
- [5] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(2):123-127.
- [6] Han L, Wu Q, Wang C, et al. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study[J]. Stroke, 2015, 46(7):1777-1786.
- [7] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(13):1325-1335.
- [8] 齐莹莹. 脂蛋白a、同型半胱氨酸和常规血脂联合检测在动脉粥样硬化中的临床意义[J]. 中国医学工程, 2018, 26(4):51-53.
- [9] Wald JN, Law RM, 高展. 减少80%以上心血管疾病的治疗策略[J]. 英国医学杂志(中文版), 2004, 7(1):19-23.
- [10] 高华, 裴静, 陈明, 等. 急性脑梗死病人血清胱抑素C与颈动脉粥样硬化、脂蛋白的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(17):2172-2174.
- [11] Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies[J]. Clin Res Cardiol Suppl, 2017, 12(Suppl 1):31-37.
- [12] Labudovic D, Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, et al. Lipoprotein(a)—link between atherogenesis and thrombosis[J]. Prague Med Rep, 2019, 120(2/3):39-51.
- [13] Cioni G, Marcucci R, Gori AM, et al. Increased homocysteine and lipoprotein(a) levels highlight systemic atherosclerotic burden in patients with a history of acute coronary syndromes[J]. J Vasc Surg, 2016, 64(1):163-170.

(收稿:2022-11-22 修回:2023-06-26)

(本文编辑:胡晓静)