基础研究 文章编号:0253-3626(2009)11-1510-04

高密度脂蛋白胆固醇和冠心病的相关性研究

姚武位,陈庆伟,柯大智
(重庆医科大学附属第二医院老年病科,重庆 400010)

【摘 要】目的:探讨高密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病的相关性。方法:选择 427 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者作为病例组,并选择同期住院的冠脉造影结果阴性的 306 例非冠心病患者作为对照组,测定两组患者的血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白 LP(a)等指标进行比较分析。结果:冠心病组与对照组比较,HDL-C 水平显著降低($P<0.05$);在冠心病组中随着冠状动脉病变支数的增加,HDL-C 逐渐下降($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析,低 HDL-C 水平为冠心病的独立危险因素。结论:HDL-C 与冠心病发生发展及冠脉病变程度呈显著负相关。TC/HDL-C 可能对冠心病的诊断具有更好的预测价值。

【关键词】高密度脂蛋白胆固醇;冠心病
【中国图书分类法分类号】R541.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-01-08

Relationship between high density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease

YAO Wu-wei, et al
(*Department of Gerontology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and coronary heart disease (CHD). *Methods*: A total of 427 CHD patients diagnosed by coronary angiography were selected as cases, and 306 non-CHD patients admitted to the hospital in the same period were selected as controls. Serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoproteinA1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein (a) (LP (a)), and free fatty acids (FFA) were determined and analyzed. *Results*: The levels of HDL-C in CHD group were significantly lower than that in non-CHD group ($P<0.05$). In CHD group, HDL-C decreased gradually as the number of coronary artery disease branch increased ($P<0.05$). Logistic multiple regression analysis, showed low HDL-C level was an independent risk factor for coronary heart disease. *Conclusion*: HDL-C show significantly negative correlation to the incidence, development and severity of coronary heart disease. TC / HDL-C may have a better predictive value in coronary heart disease diagnosis.

【Key words】 HDL-C; Coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary heart disease,CHD)是一种多因素疾病,而血脂代谢紊乱是动脉粥样硬化(Atherosclerosis,AS)的重要原因之一。人们已认识到低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在冠心病发生发展中的重要作用,降低 LDL-C 水平能显著减少冠心病事件[1]。与此同时,大量的研究结果也显示,血浆高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein chole sterol, HDL-C)水平与冠心病的发生呈负相关。目前国内较大规模的经冠状动脉造影结果来评价 HDL-C 水平与冠心病的相关性研究甚少。本研究对我科连续 5 年诊断及疑诊 CHD 住院病例行冠状动脉造影和血脂检测资料进行回顾性分析,探讨 HDL-C 水平与冠心病的相关性。

作者介绍:姚武位(1982-),男,住院医师,硕士,
研究方向:血脂与冠心病。
通讯作者:陈庆伟,男,教授,E-mail:chenqweq@yahoo.com.cn。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2002 年 4 月 ~2007 年 12 月在我科行冠状动脉造影的 733 例患者,男性 337 例(45.98%)、女性 396 例(54.02%);年龄 31~88 岁(69.47±9.77)岁。其中合并高血压 351(47.89%)

例,糖尿病 239(32.60%)例,高脂血症 176(24.01%)例,缺血性脑卒中 145(19.78%)例,吸烟 286(39.01%)例。入选研究对象无严重感染、创伤、肿瘤、风湿、甲状腺功能低下以及严重肝肾功能异常等疾病。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影 按美国心脏学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)冠状动脉造影指南,采用美国 GE 公司 AdantxLC+心血管造影机,Judkin'S 法取多部位造影,同时使用思创科技 ST-DDS 医学影像工作站 v3.1 计算机定量分析系统对冠脉狭窄程度进行定量分析。证实左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉中至少 1 支血管内径狭窄≥50%者,为冠心病组,其余为对照组。冠心病组根据狭窄病变累及血管范围分为 1 支病变(单支病变组)、2 支病变(双支病变组)和 3 支及以上病变(多支病变组)。

1.2.2 生化指标 733 例患者均在冠脉造影术前空腹抽取静脉血 3 ml。血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)采用化学法,载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白 LP(a)采用免疫比浊法,均在日立 7600 全自动生化仪上完成;HbA1C 采用高效液相法在 BIO-RAO 血红蛋白系统上测定;空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PBG)、血清尿素氮(Bun)、尿酸(UA)采用电极法在 BECKMAN CX3 上测定;血肌酐(Cr)采用化学法在 BECKMAN CX3 上测定;纤维蛋白原(FIB)采用磁珠法在法国 STAGO 仪器上测定。

1.3 统计学处理

数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,所有统计分析均使用 SPSS 11.5 统计软件完成。采用方差分析(ANOVA)和 t 检验;Logistic 回归分析冠心病及病变程度与各危险因素的关系。$P\leq0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与对照组临床资料基线特征

冠脉造影确诊冠心病(冠心病组)427 例(男232 例,女 195 例),年龄 39~88(73.00±12.00)岁;经冠脉造影排除冠心病(对照组)306 例(男 105 例,女 201 例),年龄 39~88(70.00±6.00)岁。冠心病的总体患病率为 58.25%(男 68.84%,女 49.20%)。冠心病组年龄、Cr、2hPBG 水平明显高于对照组($P<0.01$);Bun、FIB、HbA1C 亦高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 冠心病组与对照组血脂指标比较

冠心病组 HDL-C、ApoA1 较对照组显著降低($P<0.05$),而 TC 和 LDL-C 显著增加($P<0.05$,$P<0.01$);冠心病组 TG、ApoB、Lp(a)、FFA 较对照组升高,但无统计学意义。见表 2。

2.3 冠状动脉病变支数与 HDL-C 水平等相关血脂指标的关系

与单支病变组比较,双支及多支病变组的 HDL-C 水平明显降低($P<0.05$,$P<0.01$),TC 水平和 TC/HDL-C 比值升高($P<0.05$,$P<0.01$);与双支病变组比较,多支病变组的 HDL-C 水平亦降低($P<0.05$),TC 水平和 TC/HDL-C 比值升高($P<0.05$)。见表 3。

2.4 冠心病、冠脉病变程度与各危险因素的关系

以冠心病为应变量,年龄、糖尿病、高血压、HDL-C、TC、TG、LDL-C、Apo A1、ApoB、Lp(a)、FFA 和 TC/HDL-C 各危险因素为自变量进行多元逐步 Logistic 回归分析,有 3 个因素进入回归方程,分别为 HDL-C、TC 和 TC/HDL-C,其中 HDL-C 与冠心病成负相关(β 值为-1.67,$P<0.05$),TC 和 TC/HDL-C 与之成正相关(β 值分别为 0.24,0.31,均 $P<0.05$)。见表 4。

以冠脉病变支数为应变量,以各危险因素为自变量进行多元逐步 Logistic 回归分析,有 4 个因素进入回归方程,分别为糖尿病、HDL-C、TC 和 TC/HDL-C,其中 HDL-C 与冠脉病变支数成负相关(β 值为-1.20,$P<0.05$),糖尿病、TC 与和 TC/HDL-C 与之成正相关(β 值分别为 0.18,0.20,0.34,P 分别为<0.01,<0.05,<0.05)。见表 5。

表 1 冠心病组和对照组临床资料基线特征

组别	年龄(岁)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	FBG(mmol/L)	2hPBG(mmol/L)	HbA1C(%)	FIB(mmol/L)	Bun(mmol/L)	Cr(μmol/L)	UA(μmol/L)
对照组 n=306	70.00±6.00	125.00±15.00	83.00±11.00	5.60±1.20	8.40±3.40	6.21±0.54	3.61±1.00	5.12±2.18	82.00±28.00	296.50±94.06
冠心病组 n=427	73.00±12.00[b]	133.00±16.00	91.00±12.00	5.70±1.60	9.20±4.50[b]	6.78±1.15[a]	3.77±1.30[a]	5.59±2.94[a]	86.50±29.25[b]	311.74±103.18

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$,[b]$P<0.01$

表 2 两组血脂指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	Lp(a(mg/L)	FFA(mmol/L)
对照组 n=306	1.40±0.40	3.90±0.70	1.60±0.70	2.30±0.80	1.15±1.10	0.72±0.70	212.00±104.00	0.50±0.20
冠心病组 n=427	1.10±0.30[a]	4.60±0.90[a]	2.00±0.90	2.90±0.80[b]	1.10±0.90[a]	0.75±1.00	321.00±112.00	1.20±0.80

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$,[b]$P<0.01$

表 3 冠状动脉病变支数与 HDL-C 水平等相关血脂指标的关系($\bar{x}\pm s$)

组别	HDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TC/ HDL-C	TG(mmol/L)	LDL- C(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	Lp(a)(mg/L)	FFA(mmol/L)
单支病变 n=211	1.40 ± 0.40	4.00 ± 1.00	2.20 ± 0.90	1.70 ± 0.70	2.30 ± 0.80	1.48 ± 0.30	1.41 ± 1.70	329.00 ± 110.00	1.20 ± 0.80
双支病变 n=126	1.30 ± 0.30[a]	4.30 ± 1.10[a]	2.40 ± 1.20[a]	1.75 ± 0.50	2.40 ± 0.80	1.43 ± 0.27	1.32 ± 1.90	351.00 ± 121.00	1.10 ± 0.40
多支病变 n=90	0.91 ± 0.30[b,c]	4.70 ± 1.30[b,c]	2.70 ± 1.10[b,c]	1.85 ± 0.40	2.30 ± 0.90	1.43 ± 0.31	1.20 ± 2.00	339.00 ± 130.00	1.20 ± 0.70

注:与单支病变组比较,[a]P<0.05, [b]P<0.01;与双支病变组比较,[c]P<0.05

表 4 冠心病多元逐步 Logistic 回归分析结果

危险因素	β	SE	Waldχ^2	P	OR	OR95%CI
HDL-C	-1.67	0.32	1.21	0.00	0.41	0.37 ~ 1.01
TC	0.24	0.30	5.89	0.01	1.70	1.13 ~ 2.79
TC/HDL-C	0.31	0.11	5.23	0.01	1.58	1.22 ~ 2.04

表 5 冠状动脉病变支数多元逐步 Logistic 回归分析结果

危险因素	β	SE	Waldχ^2	P	OR	OR95%CI
糖尿病	0.18	0.30	7.23	0.00	2.01	1.40 ~ 3.21
HDL-C	-1.20	0.35	0.81	0.01	0.40	0.35 ~ 1.40
TC	0.20	0.33	4.88	0.03	1.62	1.44 ~ 2.82
TC/HDL-C	0.34	0.11	6.25	0.01	1.51	1.20 ~ 1.99

3 讨 论

目前许多大规模临床研究已充分证实胆固醇特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在冠心病发生发展中的重要作用[2]。但是迄今最有效地降低 LDL-C 的治疗也只能减少 1/3 冠脉事件的发生。HDL-C 水平与 CHD 的发生、发展呈负相关,HDL-C 每升高 0.026 mmol/L(1 mg/dl),可以减少 CHD 风险 2%(男性)或 3%(女性)[3]。HDL- C 对动脉血管壁有直接的保护作用,并能促进动脉粥样斑快的消退,甚至部分研究认为低 HDL-C 较 LDL-C 能更好地预测冠心病发生的风险[4,5]。

本研究入选对象冠心病的总体患病率为 58.25%(男 68.84%,女 49.20%),60 岁以上的 617人,占 84.21 %,其中 75 岁以上的 279 人,占 38.12 %。冠心病组存在 HDL- C 的显著降低,TC 和 LDL-C 则明显升高;随着冠脉病变支数增多,病变越严重,HDL- C 降低越明显。提示在本研究人群中,低 HDL-C 与高 TC、LDL-C 仍是冠心病的有效预测指标。Logistic 回归分析在调整了糖尿病、高血压等各种传统危险因素的干扰之后,血清 HDL-C 水平的降低仍是冠心病发生的独立危险因素之一,HDL- C 与冠心病的发生发展和病变程度呈显著负相关。低 HDL-C 使胆固醇逆转运过程受损,同时抗脂质氧化修饰、改善血管内皮功能、防止血栓形成等保护作用亦受到抑制[6-8]。ApoA1 是 HDL- C 的主要载脂蛋白,与 HDL-C 之间有良好的相关性,在冠心病组亦明显低于对照组。低 ApoA1 也必然影响其抗血管平滑肌细胞增生的作用[9]。

既往研究发现[10], TG 会影响 HDL-C 的代谢,TG 的升高常伴有 HDL-C 水平的降低。本研究冠心病组 TG 水平也高于对照组,但差异无统计学意义。大量证据亦证实[11,12]血浆 TG 水平轻至中度升高促进动脉粥样硬化的发生。这种高 TG 和低水平 HDL-C 的联合作用必然显著增加冠心病发生的风险。

TC、HDL-C 分别是促进和抑制动脉粥样硬化的血脂指标。由本研究结果可见冠心病组冠脉病变支数越多,病变越重,TC/HDL-C 升高越明显。表明 TC/HDL-C 比值越大,即 TC 水平升高,而 HDL-C 降低的患者罹患冠心病的风险更大。Logistic 回归分析结果表明 TC/HDL-C 与冠状动脉病变支数呈显著正相关。在评估冠心病危险因素时,TC/HDL-C 较 TC、TG、HDL-C、LDL-C 等单个血脂指标更有预测价值,可更有效地反映血脂对冠状动脉粥样硬化的危害程度。在升高 HDL-C 的同时,若能降低 TC,将进一步降低冠心病发病的风险。

本研究还对年龄、Bun、Cr、FIB、HbA1C 及 2 hPBG 等指标进行了比较分析,在冠心病组均明显高于对照组。研究证实[13,14],增龄明显增加 CHD 的发

病率,也是老年 CHD 患者预后不良的重要因素。Bun、Cr 均为循环代谢的产物,心肌缺血、心排量减少、肾血管粥样硬化改变导致肾功能不全,二者排泄减少。本文入选对象中 139 例患者同时行冠脉、肾动脉造影,43 例 CHD 患者也同时存在严重肾动脉狭窄(30.94%),但由于肾的储备和代偿能力很强大,多数患者肾功能(血清肌酐或肾小球滤过率)仍可保持正常。Shah 等[15]发现,Cr 与 CHD 患者心源性死亡正相关,同样提示肾功能可能与 CHD 病变严重程度相关。同时大量证据表明[16]FIB 是 CHD 发病的危险因素之一,与 CHD 的发生密切相关。本研究综合分析提示增龄以及 Bun、Cr、FIB 水平增高都是冠心病的独立危险因素,与血脂代谢异常等危险因素共同促进冠心病发生发展。

近年的一些研究发现[17],即使 HDL-C 正常或保持较高水平的人群,仍然有 40%存在冠心病风险,HDL-C 同 LDL-C 一样亦能被体内外多种因素氧化修饰而形成氧化 HDL-C,从而使其抗 AS 作用丧失甚至逆转[18]。因此认为 HDL 的实际保护效应不仅取决于单纯的"量"(HDL-C 的水平),还应考虑其抗 AS 的"质"(抗 AS 的作用强弱)。

我们关于冠心病血脂代谢的研究进一步证实 HDL-C 水平与冠心病发生发展和病变程度仍呈显著负相关,说明升高 HDL-C 在冠心病的防治中具有重要的作用。目前鼓励进行生活方式的改变包括戒烟、减轻体重、增加不饱和脂肪酸摄入、规律运动,以达到升高 HDL-C 的目标,同时可考虑给予低 HDL-C 患者贝特或烟酸类药物治疗,并继续研发胆固醇逆转运或改善 HDL 功能的新药来延缓动脉粥样硬化进展和减少心血管事件。

参 考 文 献

[1] 张少敏,夏志琦,朱 蕾.冠心病患者合并代谢综合征危险因素与冠状动脉病变的关系[J].第三军医大学学报,2008,30(15):1484-1486.

[2] Von Eynatten M, Hamann A, Twardella D, et al. Atherogenic dyslipidaemia but not total-and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease [J].Eur Heart J,2008 ,29(10):1307-1315.

[3] Robins S J,Collins D,Wittes J T,et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA- HIT:a randomized controlled trial[J]. JAMA,2001, 285: 1585- 1591.

[4] Yancey P G,Bortnick A E,Kellner - Weibel G,et al. Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux[J]. Arterioscler Thomb Vasc Biol,2003,23:712- 719.

[5] Von Fckardstein A, Hersberger M, Rohrer L. Current understanding of the metabolism and biological actions of HDL[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005, 8:147- 152.

[6] Oda M N,Bielicki J K,Ho T T,et al.Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins[J].Biochem Biophys Res commun,2002, 290(3):921-927.

[7] Ren S,Shen G X. Impact of antioxidants and HDL on glycated LDL-induced generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells [J].Ateriosclerr Thromb Vasc Biol, 2000,20:1688-1693.

[8] Uittenbogaard A,Shaul P W,Yuhanna I S,et al. High density lipoprotein prevents oxidized low density lipoprotein-induced inhibition of endothelial nitric-oxide synthase localization and activation in caveolae [J].J Biol Chem,2000,275:11278-11283.

[9] Asztalos B F, Roheim P S, Milani R L, et al. Distribution of apoA1 containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2000,20(12):2670-2676.

[10] Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease(the PROCAM experience) [J]. Am J Cardiol,1992,70:733.

[11] Gotto A M. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease [J]. Am J Cardiol,1998,82:22.

[12] Jeppesen J, Hein Ho, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight year follow up in the Copenhagen male study[J]. Circulation,1998,97:1209.

[13] Berger A K.Thrombolysis in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. AJGC,2003,12:251-258.

[14] Soubassi L P,Chiras T C,Papadakis E D, et al. Incidence and risk factors of coronary heart disease in elderly patients on chronic hemodialysis[J]. Int Urol Nephrol. 2006,8(3-4):795-800.

[15] Shah B,Kumar N,Garg,P,et al. Metabolic syndrome does not impact survival in patients treated for coronary artery disease[J]. Coronary Artery Disease,2008,19(2):71-77.

[16] Liu M Y, Hu D Y. The predictive value of serum advanced fibrinogen and uric acid for acute coronary event risk[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006,14,86(10):678-680.

[17] Navab M,Ananthramaiah G M,Reddy S T,et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL[J]. J Lipid Res,2004,45:993-1007.

[18] Van der Westhuyzen D R,de Beer F C,Webb N R. HDL cholesterol transport during inflammation[J].Curr Opin Lipidol,2007,18:147-151.

(责任编辑:冉明会)