

中原地区冠心病患者血脂谱调查与载脂蛋白 ApoB/ApoAI 比值的意义

王宪沛¹ 顾爱丽¹ 高传玉¹ 李牧蔚¹ 李炜¹ 肖文涛¹ 晏娟娟¹

[摘要] 目的:通过分析中原地区冠心病患者血脂谱特征,探讨载脂蛋白 B/载脂蛋白 AI(ApoB/ApoAI)比值作为冠心病危险因素评估指标的必要性 and 优势。**方法:**冠状动脉造影确诊的正常对照组和冠心病患者,进行血脂及载脂蛋白生化分析,统计各血脂谱的相关性,比较各相关系数的差异。**结果:**① TC、LDL-C、non-HDL-C、ApoB、TC/HDL-C 和 ApoB/ApoAI 各指标在冠心病组显著高于对照组($P<0.05$)。②冠心病组 HDL-C 浓度在各水平分层的比例均明显低于对照组($P=0.002$),而 TC 和 LDL-C 差异无统计学意义($P>0.05$)。③LDL-C 与 non-HDL-C 有最密切的相关性($r=0.959$),两者与 ApoB/ApoAI 的相关性差异无统计学意义($P>0.05$),而两者分别与 ApoB/ApoAI 的相关性与 ApoB/ApoAI 和 ApoB、TC/HDL-C 的相关性有显著差异($P<0.05$)。**结论:**中原地区冠心病患者具有低 HDL-C 的特征,由于各血脂谱统计学相关性的显著差异,ApoB/ApoAI 比值可能是反映此类患者心血管病风险的理想标志物和治疗靶点。

[关键词] 冠心病;载脂蛋白 ApoB/ApoAI;血脂谱;中原地区

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2011)06-0426-04

Investigation of lipid profile and significance evaluation of ApoB/ApoAI ratio on coronary heart disease patients in central plains region of China

WANG Xianpei GU Aili GAO Chuanyu LI Muwei LI Wei XIAO Wentao YAN Juanjuan

(Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Institute of Cardiovascular epidemiology of Henan province, Zhengzhou, 450003, China)

Corresponding author: CAO Chuanyun, Email: dugusiliang@163.com

Abstract Objective: Through analyses of lipid profile on coronary heart disease patients in central plains region of china, we investigated whether the necessity and advantage of ApoB/ApoAI ratio could be a risk factor in coronary heart disease (CHD). **Method:** Serum lipid and apolipoprotein of control and CHD patients confirmed by coronary angiography were chemical analyzed. The percentage of different lipid levels divided by Chinese lipid guideline was investigated and compared by t test in two groups. Correlations of different lipid profile were analyzed statistically; and significant difference of correlation coefficient was compared through fisher z transformation. **Result:** ① the value of Total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (ApoB), TC/HDL-C ratio and ApoB/ApoAI ratio in coronary heart disease group were significant higher than those in control group ($P<0.05$), while the concentration of triglyceride (TG) had no significant difference in two groups. The concentration of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and apolipoprotein AI (ApoAI) were lower significantly than those in control group ($P=0.003$ and $P=0.002$, respectively). ② the percentage of HDL-C in different levels in CHD groups had significant difference than those in control groups ($P=0.002$), while the percentage of TC and LDL-C in two groups were no significant difference ($P>0.05$). ③ LDL-C and non-HDL-C had closest correlation ($r=0.959$), and two correlation coefficients of LDL-C with ApoB/ApoAI and non-HDL-C with ApoB/ApoAI were not significant different ($P>0.05$). But these two indexes had significant difference, respectively, compared with the correlation coefficients of ApoB/ApoAI with ApoB and ApoB/ApoAI with TC/HDL-C ($P<0.05$). **Conclusion:** The CHD patients in central plains region of China were characteristic of low HDL-C concentration. For the statistical difference among lipid profile, ApoB/ApoAI ratio would be ideal marker and therapy target in these patients.

Key words coronary heart disease; apolipoprotein ApoB/ApoAI; lipid profile; central plains region of China

目前冠心病患者的调脂治疗主要降低 LDL-C, 并且证实可以明显降低心血管事件。然而,心血管

事件仍然是世界死亡的主要原因之一,因此,对 LDL-C 降低后仍然不能预防的残余风险需要寻找另外的策略。各种指南均把 LDL-C 作为治疗的目标,来稳定斑块。而斑块的逆转可能是追求治疗效果的另一终极目标,除降低 LDL-C 以外,HDL-C

¹ 河南省人民医院心内科 河南省心血管流行病学研究所(郑州,450003)
通信作者:高传玉, Email: dugusiliang@163.com

的逆向胆固醇转运作用是我们实现此目标的另一手段^[1]。而仅把 LDL-C 作为治疗目标,富含 TG 的 VLDL、中间密度脂蛋白以及 LDL-C 颗粒的大小均不考虑在危险因素指标之内^[2]。并且在 ENHANCE 研究中 LDL-C 作为治疗目标明显降低时,心血管事件指标并没有改善^[3]。同时不同人群的血脂谱可能不同,可能会改变 LDL-C 作为调脂治疗靶点的绝对中心地位^[4],其他血脂谱靶点的调节在冠心病二级预防中也具有重要意义,如 HDL-C。载脂蛋白 B(ApoB)与载脂蛋白 AI(ApoAI)分别与 LDL-C 和 HDL-C 显著相关,其比值(ApolipoproteinB/Apolipoprotein AI, ApoB/AI)是反映体内致动脉粥样硬化和抗动脉硬化的血脂平衡的理想指标。研究表明,ApoB/ApoAI 是血管内皮损伤、致命性心肌梗死、再发心肌梗死、心肌梗死后并发症、颈动脉粥样硬化的进展及致命性脑卒中发生的强危险因素之一,比单纯的血脂谱、脂蛋白和血脂比值具有优势。

由于地域、饮食结构等的不同,血脂谱在不同人群中均有差异^[1]。血脂谱 ApoB/ApoAI 在预测冠心病与其他血脂指标的比较意义在临床试验中已显示出优势,尚没有看到几种指标统计学的比较。因此,本文通过分析中原地区的冠心病患者的血脂谱特征以及 ApoB/ApoAI 与其他指标的统计学差异,初步探讨在国内人群中使用此比值进行危险评估的必要性和优势。

1 对象与方法

1.1 对象

搜集于 2008-01—2010-12 期间在河南省人民医院心内科就诊并实施冠状动脉造影术确诊为冠心病的患者 1 917 例,患者随机分布于中原地区各地市,均为初次诊断为冠心病,既往没有服用过他汀类调脂药物,其中男 1 253 例(65.4%),女 664 例(34.6%),以及经冠状动脉造影验证无冠状动脉血管病变的 990 例非冠心病患者作为对照,男 637 例(64.3%),女 353 例(35.7%)。2 组性别方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 血脂、脂蛋白及载脂蛋白生化参数分析

入院后次晨采集空腹 12 h 以上静脉血 4 ml,使用日本 OLMPUS 提供的型号为 AU5400 全自动生化分析仪,检查前 24 h 禁饮酒、高脂膳食;血清 TG、TC 及 HDL-C 用过氧化酶法检测,LDL-C 用 Friedewald 公式计算得出。非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)用 TC 减去 HDL-C 获得。ApoAI、apoB 检测用免疫透射比浊法测定,然后计算 ApoB/ApoAI 比值和 TC/HDL-C。

1.3 统计学处理

统计学方法采用 SPSS13.0 软件分析数据,参数结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学方法对于正态分布

连续变量用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,多组之间比较用方差分析。计算相关系数,然后分别检验两个相关系数的差别。检验 2 个相关系数的差别,是将其除以其标准误差,并将其结果与相对应的抽样分布临界值做比较。当总体的相关系数不等于 0 的时候相关系数之差即不服从正态分布(z -分布)、也不服从 t -分布,因此必须先用以下的公式一(Fisher z -transformation),将 2 个相关系数(即 r_1 和 r_2)分别转化成 z -值(即 z_1 和 z_2)(其中 r 是相关系数,ln 是自然对数)^[5]: $z = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r}$ (公式 1)

其中 z 值的计算可调 Excel 表格中的 fisher(x)函数计算。然后求出 z_1 和 z_2 的差(Δz),再除以 z_1 和 z_2 的联合标准误差(见公式 2 的分母,其中 n 是样本量),其结果也是一个 z -值(即服从正态分布,因此可以根据其与正态分布的临界点来判断是否显著,此分布具有显著意义的临界点为 1.96, P

<0.05): $\Delta z = \frac{z_1 - z_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}}$ (公式 2)。

2 结果

2.1 2 组基线资料及血脂谱的比较

2 组基线资料及血脂谱的比较见表 1。

表 1 2 组基线资料、合并疾病和血脂谱比较

	冠心病组	对照组
年龄/岁	48±9.2	51±7.1
高血压/%(例)	52.4(1 005) ¹⁾	42.5(421)
糖尿病/%(例)	51.3(960) ¹⁾	27.1(268)
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.78±1.10 ¹⁾	4.52±1.27
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.99±1.84	1.71±1.49
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.99±0.78 ¹⁾	2.73±1.05
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.07±0.24 ¹⁾	1.15±0.32
ApoB/(g·L ⁻¹)	1.11±0.07 ¹⁾	1.04±0.16
ApoAI/(g·L ⁻¹)	1.00±0.21	1.07±0.06
non-HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.70±0.97 ¹⁾	3.40±1.43
TC/HDL-C	4.59±1.24 ¹⁾	4.20±2.03
ApoB/ApoAI	1.14±0.12 ¹⁾	1.03±0.23

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$

2.2 根据《中国成人血脂异常防治指南》关于不同血脂谱血脂水平分层标准的分类

HDL-C 的分类:1 917 例冠心病患者中,HDL-C ≥ 1.55 mmol/L(水平分层为升高)的比例 3.96%; $1.04 \leq$ HDL-C <1.55 mmol/L(合适范围)的比例为 47.37%; <1.04 mmol/L(水平分层为降低)的比例为 48.67%。而在对照组患者中,HDL-C ≥ 1.55 mmol/L 的比例为 9.28%; $1.04 \leq$ HDL-C <1.55 mmol/L 的比例为 50.5%; <1.04 mmol/L 的比例为 40.2%。两组相比,各个 HDL-C 水平的

比例均有显著差异($P=0.002$)。在对照组和冠心病组 HDL-C <1.04 的比例和拉丁美洲国家相似^[1],远远高于所报道的北京的调查^[6]。

冠心病组和对照组 TC 和 LDL-C 的对比:1 917例冠心病患者中,TC <5.18 mmol/L(合适范围)的比例为 70.09%;5.18~6.19 mmol/L(边缘升高)的比例为 20.28%; ≥ 6.22 mmol/L(升高)的比例为 9.63%。而在对照组患者中,TC <5.18 的比例为 74.5%;5.18~6.19 mmol/L 的比例为 14.3%; ≥ 6.22 mmol/L 的比例为 11.2%。经 χ^2 检验,对照组和冠心病组在不同浓度下的比例 $P>0.05(0.340)$ 。

冠心病组 LDL-C <3.37 mmol/L(合适范围)的比例为 73.76%;3.37~4.12 mmol/L(边缘升高)的比例为 18.44%; ≥ 4.14 mmol/L(升高)的比例为 8.30%。对照组 LDL-C <3.37 mmol/L 的比例为 76.29%;3.37~4.12 mmol/L 的比例为 15.46%; ≥ 4.14 mmol/L 的比例为 8.25%。经过 χ^2 检验, $P>0.05(0.770)$ 。无论是对照组和冠心病组,LDL-C 在各个浓度水平的比例和国内文献报道没有差别^[6]。

2.3 各血脂谱的相关系数以及相关系数的差异

SPSS13.0 计算在各个浓度下各血脂谱的相关性,其中 HDL-C 和 ApoAI 指标的相关系数为 0.774,non-HDL-C(B)和 ApoB/ApoAI(A)相关系数为 0.71,non-HDL-C 和 ApoB(C)为 0.907。LDL-C(D)和 ApoB/ApoAI 为 0.715,和 non-HDL-C 0.959,和 ApoB 0.909。ApoB 和 ApoB/ApoAI 为 0.75。TC/HDL(E)和 ApoB/ApoAI 为 0.833,和 non-HDL-C 为 0.703,和 ApoB 为 0.616。

各血脂谱的相关系数的差异使用 fisher Z 转换来比较其差异性(见方法,各符号的代表见上表),结果如下(表 2)。

表 2 各血脂谱相关系数的差异性

血脂谱相关性项目	相关性比值	t 临界值	P 值
A/B;A/C	0.71;0.75	2.501352	<0.05
A/D;A/C	0.715;0.75	2.20518	<0.05
A/E;A/C	0.833;0.75	6.558853	<0.01
A/E;A/D	0.833;0.715	8.764	<0.01
A/B;A/D	0.715;0.71	0.296172	>0.05
B/D;C/D	0.959;0.909	12.00268	<0.05
B/C;C/D	0.907;0.909	0.351	>0.05

3 讨论

LDL-C 是冠心病的主要危险因素和治疗的主要靶点,然而已有大量证据表明他汀类药物能有效降低 LDL-C 和降低心血管疾病的发生率和死亡率。即便如此,仍有 2/3 的残余心血管事件不能

被他汀类药物所预防。这意味着这些残余的心血管风险可能从其他针对不同靶点的治疗中获益^[7]。为了更好的评价血脂相关的危险因素,在某些指南中把 HDL-C、non-HDL-C、TG 和 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 等血脂比值作为评估和治疗的靶点,这造成太多的参考值却过于繁琐和不实用。冠心病的进程反映了致动脉粥样硬化指标(主要为 LDL-C)和抗动脉粥样硬化指标(主要为 HDL-C)的平衡,ApoB 与 ApoAI 分别与 LDL-C 和 HDL-C 显著相关,其比值(ApoB/AI)是反映体内致动脉粥样硬化和抗动脉硬化的血脂平衡的理想指标^[2]。对于 LDL-C 浓度不高而具有较低 HDL-C 的冠心病人群,ApoB/ApoAI 能更全面的反映危险因素的程度并作为更佳的治疗靶点。因此,我们分析了中原地区冠心病患者的血脂谱,结果显示,和对照组相比,除 TG 没有显著意义外,其他血脂谱在 2 组间均差异有统计学意义,尤其需要注意的是,同 2005 年北京社区进行的流行病学调查相比,TC 和 LDL-C 的比例没有差异,而 HDL-C 在各个年龄段的比例与我们的数据相比有显著的差异^[6]。尤其是对照组和冠心病组低 HDL-C 的比例均远远高于北京社区的人群,而和拉丁美洲的男性比例相似^[1]。这些结果的差异可能在于调查人群、教育程度、饮食习惯以及地域的差异,但这提示是否在中原地区人群血脂作为冠心病危险因素致病谱有自身特点,其危险因素和治疗靶点需要重新审视,因此单纯以 LDL-C 作为致病因素和治疗靶点的观点需要我们重新衡量。ApoB/ApoAI 作为危险因素的衡量指标的优势在很多临床试验已经证明^[2],我们从流行病和统计学差异进一步分析这些危险因素的差别,从而更好体现 ApoB/ApoAI 作为危险因素评价指标的必要性和意义。

已经有临床试验证明,non-HDL-C 在预测冠心病方面优于 LDL-C,而 ApoB 优于 non-HDL-C^[8]。然而我们的结果显示,同其他指标相比,LDL-C 和 non-HDL-C 有最密切的相关性,但两者同 ApoB、ApoB/ApoAI 的相关性均没有明显差异,因此在此类人群中分别用 LDL-C 和 non-HDL-C 进行危险因素评估没有显著差异,此种原因可能在于我们人群中高 TG 的比例较低(≥ 2.26 mmol/L 的比例为 24.87%),使非 LDL-C 以外的致动脉粥样硬化脂蛋白比例不高。同时,结果也提示了 ApoB 和 non-HDL-C 尚不如 non-HDL-C 和 LDL-C 密切,ApoB 代表了致动脉粥样硬化的脂蛋白的浓度,而 non-HDL-C 代表脂蛋白携带的胆固醇的浓度,前者更能反映危险因素的水平。因此不论 TG 的浓度水平,ApoB 是更好的反映动脉粥样硬化水平的指标。

本研究显示,ApoAI 和 HDL-C 的相关性低于

ApoB 和 LDL-C 的相关性, ApoAI 是反映抗动脉粥样硬化的脂蛋白成分, 而 HDL-C 反映高密度脂蛋白(HDL)中的胆固醇的浓度, 高密度脂蛋白中胆固醇的含量低, 致 ApoAI 和 HDL-C 的浓度不平衡, 导致其不如 ApoB 和 LDL-C 的相关性密切。抗动脉粥样硬化的有效成分为脂蛋白的颗粒数目, 因此 ApoAI 比 HDL-C 更能反映血浆抗动脉粥样硬化的指标水平。

综上, ApoB/ApoAI 是反映致动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化平衡的指标, 和 ApoB、non-HDL-C 和 LDL-C 有一定相关性, 但同 TC/HDL-C 相比均有显著差异, 这从统计学证明把高密度脂蛋白成分考虑在内进行危险因素评估, 比 ApoB、non-HDL-C 和 LDL-C 任何一个均有显著差异。在临床检测方面, LDL-C 通常情况下是在 TC、HDL-C 和 TG 的基础上通过 Friedewald 公式计算测得的, 通过此公式计算出的 LDL 误差很大, 尤其当 LDL 水平低于 3 mmol/L 时, 测量的数值更加不准确从而导致临床的错误判断^[9-10]。计算 LDL-C/HDL-C 的比值时, HDL-C 既在分子又在分母上而不精确。TC/HDL-C 的 2 个参数都可以直接测得, 但 TC 中包含 HDL-C, 相当于 HDL-C 又同时出现在分子分母上。尽管如此, 大量研究仍然表明这些血脂比值是比 LDL-C 更强的风险预测因子^[11-12]。而 ApoB、ApoAI 是采用标准化、国际化技术直接测定得出, 更加精确, 测量时不需要空腹即可, 这为临床工作提供了极大方便^[13]。由此, ApoB/ApoAI 比值简单而又精确地反映了体内胆固醇转运的平衡, ApoB/ApoAI 比值越高, 就代表有更多的胆固醇在血液循环中, 有更多的胆固醇沉积在血管壁中, 加速动脉粥样硬化的进展和心血管事件的发生。因此 ApoB/ApoAI 比值是最能反映心血管病风险的理想标志物和治疗靶点, 尤其在低 HDL-C 比例较大的患者中。本文不足之处在于, 所选择的病例数全部经过冠状动脉造影的证实, 此样本的代表性如何, 需要我们更大样本量来确定, 但不影响我们结论的获得。

总之, 我们的实验证实, 低 HDL-C 是中原冠心病患者的一大特征, 作为危险因素和治疗靶点需要重视, 而 ApoB/ApoAI 比值可能是反映此类患者心血管病风险的理想标志物和治疗靶点。

参考文献

- [1] NATARAJAN P, RAY K K, CANNON C P. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55: 1283—1299.
- [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: 493—519.
- [3] KASTELEIN J J, AKDIM F, STROES E S, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 1431—1443.
- [4] NATARAJAN P, RAY K K, CANNON C P. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies[J]. J Am Coll Cardiol, 55, 1283—1299.
- [5] CHEN X, WANG Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis[J]. Circulation, 2008, 117: 3171—3180.
- [6] LI Z, YANG R, XU G, XIA T. Serum lipid concentrations and prevalence of dyslipidemia in a large professional population in Beijing[J]. Clin Chem, 2005, 51: 144—150.
- [7] 廖玉华, 诸骏仁. 适度调脂稳定和逆转冠状动脉粥样硬化斑块[J]. 临床心血管病杂志, 2010, 26(1): 1—3.
- [8] PISCHON T, GIRMAN C J, SACKS F M, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men[J]. Circulation, 2005, 112: 3375—3383.
- [9] MARCOVINA S, PACKARD C J. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels[J]. J Intern Med, 2006, 259: 437—446.
- [10] SCHARNAGL H, NAUCK M, WIELAND H, et al. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39: 426—431.
- [11] KALLNER A, ESTONIUS M. Measurement of apolipoproteins is better than routinely measured traditional lipids[J]. Lakartidningen, 2006, 103: 753—756, 758.
- [12] GOSWAMI B, RAJAPPA M, MALLIKA V, et al. Apo-B/apo-AI ratio: a better discriminator of coronary artery disease risk than other conventional lipid ratios in Indian patients with acute myocardial infarction[J]. Acta Cardiol, 2008, 63: 749—755.
- [13] 廖玉华. 预测冠状动脉粥样硬化斑块新的炎症标志物: 脂蛋白相关磷脂酶 A2[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(7): 481—482.

(收稿日期: 2011-03-16)