

脂蛋白A与中老年肥胖患者颈部动脉粥样硬化斑块的相关性分析

唐思思*, 邓志莹, 郭宗君#

青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月13日; 发布日期: 2023年2月20日

摘要

目的: 探讨脂蛋白A与中老年肥胖患者颈部动脉粥样硬化斑块的相关性。方法: 选取青岛市某三甲医院中老年肥胖患者100例纳入观察组, 根据颈部血管彩超检查结果, 将其分为斑块组(49例)和无斑块组(51例), 再根据颈动脉内斑块回声性质, 将斑块组分为稳定斑块亚组(26例)和不稳定斑块亚组(23例)。另选取60例体检健康者作为对照组, 取空腹静脉血测定脂蛋白A, 比较各组脂蛋白A水平。结果: 观察组的脂蛋白A水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与无斑块组相比, 斑块组的年龄、LP(a)、SBP、TC、TG、LDL-C、FBG水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不稳定斑块亚组LP(a)、TC、LDL-C水平高于稳定斑块亚组, 差异有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.027$, $P = 0.032$)。Logistic回归分析显示LP(a)是影响颈动脉粥样硬化斑块的稳定性的危险因素($P < 0.05$)。Spearson法分析显示LP(a)水平与IMT检测值呈正相关($P < 0.001$)。结论: 中老年肥胖患者LP(a)水平呈高表达, 其可能与颈动脉粥样硬化发生有关。

关键词

脂蛋白A, 肥胖, 动脉粥样硬化, 斑块

Correlation between Lipoprotein A and Carotid Atherosclerotic Plaque in Middle-Aged and Elderly Obese Patients

Sisi Tang*, Zhiying Deng, Zongjun Guo#

Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 13th, 2023; published: Feb. 20th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 唐思思, 邓志莹, 郭宗君. 脂蛋白 A 与中老年肥胖患者颈部动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2362-2368. DOI: 10.12677/acm.2023.132331

Abstract

Objective: To investigate the correlation between lipoprotein A and atherosclerotic plaque in the neck of middle-aged and elderly obese patients. **Methods:** A total of 100 middle-aged and elderly obese patients from a third-class A hospital in Qingdao were included in the observation group. According to the results of cervical vascular color Doppler ultrasound, they were divided into plaque group (49 cases) and no plaque group (51 cases). According to the echo properties of carotid plaques, the plaque group was divided into stable plaque subgroup (26 cases) and unstable plaque subgroup (23 cases). Another 60 healthy subjects were selected as the control group. Fasting venous blood was taken to determine the level of lipoprotein A. **Results:** The level of lipoprotein A in observation group was higher than that in control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the non-plaque group, the levels of age, LP(a), SBP, TC, TG, LDL-C and FBG in the plaque group were significantly increased, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of LP(a), TC and LDL-C in the unstable plaque subgroup were higher than those in the stable plaque subgroup, and the difference was statistically significant ($P = 0.001$, $P = 0.027$, $P = 0.032$). Logistic regression analysis showed that LP(a) was a risk factor affecting the stability of carotid atherosclerotic plaque ($P < 0.05$). Spearson analysis showed that LP(a) level was positively correlated with IMT ($P < 0.001$). **Conclusion:** LP(a) level is highly expressed in middle-aged and elderly obese patients, which may be related to the occurrence of carotid atherosclerosis.

Keywords

Lipoprotein(a), Obesity, Atherosclerosis, Plaque

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖是一种慢性代谢性疾病，受多种遗传和/或环境因素的影响，因为生活水平的提高、缺乏运动、生活压力等各种因素的作用，其引起多器官系统的病理生理变化，与各种代谢紊乱及疾病过程有关，是诱发动脉粥样硬化、2型糖尿病、高血压等众多慢性疾病的危险因素[1] [2] [3]。近年来，肥胖发病率逐年上升，众所周知，其是引起多种慢性疾病的危险因素，并给社会带来重大的经济负担[1]。有研究表明，在2019年中国归因于高体质量指数(body mass index, BMI)的心血管疾病死亡人数为54.94万，约11.98%的心血管疾病死亡归因于BMI。研究表明肥胖是一种慢性炎症状态，通过引起脂质代谢紊乱、免疫炎症反应及氧化应激的发生，促进动脉粥样硬化发病及进展[4] [5] [6]。动脉粥样硬化主要表现为血脂和白细胞在血管中积聚，斑块形成，管腔狭窄，斑块破裂形成血栓，血流减少及血栓脱落均导致相应区域缺血，不良预后风险增加[7]。因此动脉粥样硬化是引起众多心脑血管疾病的病理基础。近年来有研究推算目前心血管疾病患病人数3.30亿，男性多于女性，在中国每5例死亡中就有2例死于心血管疾病[8]。脂蛋白a [Lipoprotein(a)]主要在肝脏内合成，其表达水平升高均被证实与动脉粥样硬化等疾病相关[9]。但临床对脂蛋白a与中老年肥胖患者颈部动脉粥样硬化斑块的关系研究较少。因此本研究探讨脂蛋白a与中老年肥胖患者颈部动脉粥样硬化斑块的相关性，以期对动脉粥样硬化的防治提供新思路。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2020 年 9 月~2021 年 9 月在青岛大学附属医院就诊的 100 例肥胖患者作为观察组, 其中男性 62 例, 女性 38 例; 年龄 45~80 岁, 平均年龄(56.64 ± 8.73)岁。纳入标准: 1) 符合中国居民肥胖防治专家共识, 成人质量指数(Body mass index)大于 28 kg/m^2 视为肥胖[10]; 2) 行双侧颈部血管超声检查; 3) 不伴有高血压。排除标准: 1) 合并感染性疾病; 2) 恶性肿瘤; 3) 血液系统疾病; 4) 严重心肝肾功能障碍; 5) 近期接受外科手术者。另取 60 例体检健康者为对照组, 其中男 32 例, 女 28 例; 年龄 45~77 岁, 平均年龄(55.88 ± 7.94)。两组一般资料比较无统计学差异($p > 0.05$)。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准, 患者均自愿参加试验并签署知情同意书。

2.2. 检测 IMT 厚度并分组

由同一人应用彩色多普勒超声检查设备, 对患者双侧颈动脉进行检查, 根据检查结果对病例组进一步分组, 将 49 例 $\text{IMT} \geq 1.5 \text{ mm}$, 且斑块突出于管腔内或内膜局限增厚高于周边 50%。未达到上述标准者判定为无斑块[11]。再根据斑块有无, 将病例组分为无斑块组(51 例)和有斑块组(49 例), 根据颈动脉内斑块回声性质, 进一步将有斑块组分为稳定斑块组(软斑块及混合斑块)和不稳定斑块组(硬斑块)。

2.3. 实验室指标检测

使用电子血压计测定患者收缩压(systolic pressure, SBP)及舒张压(diastolic pressure, DBP)。采取研究对象空腹 8~12 小时状态下静脉血, 测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、LP(a)。

2.4. 统计学方法

本研究采用 SPSS26.0 分析数据, 应用 Shapiro-Wilk's 进行正态性检验。对于偏态分布的定量资料, 以中位数(四分位数间距)表示, 应用曼-惠特尼秩和检验进行分析; 计数资料用频数(频率)表示, 采用 χ^2 检验。对于正态分布的定量资料, 以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组数据间采用 t 检验进行分析; 多因素分析采用 Logistic 回归分析法; 相关性分析应用 spearson 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 观察组及对照组 IMT 比较

观察组 IMT 分别为 LP(a) 128.00 (78.25, 187.35) mm, 对照组 IMT 为 84 (45.50, 147.00) mm, 与对照组相比, 观察组血清 IMTLP(a) ($Z = -3.186, P < 0.05$)。

3.2. 斑块组与无斑块组血清 LP(a)水平及临床资料比较

斑块组的年龄、LP(a)、SBP、TC、TG、LDL-C、FBG 水平均高于无斑块组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

3.3. 不稳定斑块亚组与稳定斑块亚组血清 LP(a)水平及临床资料比较

不稳定斑块亚组血清 LP(a)、TC、LDL-C 水平较稳定斑块亚组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

Table 1. Comparison of serum LP(a) levels and clinical data between the plaque group and the plaque-free group
表 1. 斑块组与无斑块组血清 LP(a)水平及临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄[年, M (p25, p75)]	LP(a) [mg/L, M (p25, p75)]	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
无斑块组	51	30/21	53 (49, 60)	85 (61, 139)	122.27 ± 8.77	73.67 ± 7.95
斑块组	49	32/17	58 (51, 65)	156.00 (120.50, 232.50)	126.96 ± 7.97	76.59 ± 8.67
Z/t/ χ^2 值		0.446	-2.241	-4.954	2.791	1.760
P 值		0.504	0.025	0.000	0.006	0.082

组别	TC/[mmol/L, M (p25, p75)]	TG/[mmol/L, M (p25, p75)]	HDL-C/[mmol/L, M (p25, p75)]	LDL-C/[mmol/L, M (p25, p75)]	FBG [mmol/L, M (p25, p75)]
无斑块组	4.85 (4.07, 5.32)	1.35 (0.99, 2.02)	1.22 (1.15, 1.42)	2.86 (2.44, 3.24)	5.00 (4.60, 5.32)
斑块组	5.11 (4.61, 5.80)	1.68 (1.21, 2.39)	1.23 (1.09, 1.40)	3.02 (2.76, 3.56)	5.27 (4.79, 5.73)
Z 值	-1.969	-2.124	-0.628	-2.003	-2.380
P 值	0.049	0.034	0.530	0.045	0.017

Table 2. Comparison of serum LP(a) levels and clinical data of two subgroups of plaque group
表 2. 斑块组 2 亚组血清 LP(a)水平及临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄[年, ($\bar{x} \pm s$)]	LP(a) [mg/L, M (p25, p75)]	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
稳定斑块组	24	16/8	59.13 ± 9.90	133.00 (114.75, 175.50)	126.25 ± 7.73	75.96 ± 8.72
不稳定斑块组	25	16/9	58.68 ± 9.71	210.00 (148.05, 418.99)	127.64 ± 8.31	77.20 ± 8.76
Z/t/ χ^2 值		0.038	0.159	-3.300	-0.606	-0.497
P 值		0.845	0.874	0.001	0.547	0.621

组别	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/[mmol/L, M (p25, p75)]	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/[mmol/L, M (p25, p75)]	FBG [mmol/L, M (p25, p75)]
稳定斑块组	4.87 ± 0.94	1.65 (1.12, 2.31)	1.22 ± 0.25	3.00 (2.64, 3.24)	5.25 (4.83, 6.03)
不稳定斑块组	5.49 ± 0.96	1.72 (1.25, 2.45)	1.28 ± 0.27	3.33 (2.82, 3.91)	5.33 (4.77, 5.59)
Z/t 值	-2.278	-0.69	-0.788	-2.14	-0.84
P 值	0.027	0.49	0.435	0.032	0.401

3.4. Logistic 回归分析

将颈动脉粥样硬化斑块性质作为因变量(稳定斑块赋值 0, 不稳定斑块赋值 1), 将年龄、LP(a)、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FBG 作为自变量行 Logistic 回归分析, 结果提示 LP(a)是影响颈动脉粥样硬化斑块稳定性的危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

3.5. 相关性分析

经 Spearson 法分析显示血清 LP(a)水平与 IMT 检测值呈正相关($r = 0.817, P < 0.001$)。

Table 3. Logistic regression analysis
表 3. Logistic 回归分析

自变量	β	Wald	OR	95%CI	P
年龄	-0.051	0.882	0.95	0.854~1.057	0.348
LP(a)	0.012	6.267	1.012	1.003~1.021	0.012
SBP	0.026	0.164	1.027	0.904~1.165	0.685
DBP	-0.012	0.049	0.988	0.889~1.098	0.824
TC	1.123	0.536	3.074	0.152~62.166	0.464
TG	-0.129	0.095	0.879	0.388~1.994	0.758
HDL-C	-1.144	0.223	0.319	0.003~36.532	0.636
LDL-C	0.365	0.040	1.44	0.041~50.863	0.841
FBG	0.41	0.581	1.508	0.525~4.333	0.446

4. 讨论

肥胖已经成为中国人心血管疾病病死的主要原因，并且其也是颈动脉硬化的主要原因，而颈动脉情况可被视为全身动脉硬化情况的窗口。Lp(a)由低密度脂蛋白(LDL)样颗粒组成，该颗粒与载脂蛋白 b100 (apoB)结合，然后与载脂蛋白(a) (apo(a))连接，Lp(a)的生物合成几乎完全发生在肝脏中，但Lp(a)的生物合成和代谢尚不完全清楚[12]。既往有研究表明 Lp(a)通过多种途径参与动脉粥样硬化的发展：Lp(a)刺激内皮细胞中血管细胞粘附分子-1 和 e-选择素的表达；增加外周血单个核细胞在血管内的积累，尤其是表达 CD14+CD16+受体的强促炎性单核细胞比例增加；它还通过氧化磷脂起到促炎作用[13]。

本研究中观察组 LP(a)水平高于对照组，提示中老年肥胖人群存在 LP(a)高水平的情况。因此我们探讨其与中老年肥胖人群颈动脉硬化的关系，以期尽早采取干预措施，改善肥胖患者预后。研究表明 LP(a)本研究应用 t 检验、曼 - 惠特尼秩和检验、卡方检验、Logistic 回归分析等统计学分析发现，斑块组与无斑块组 LP(a)水平差异有统计学意义，且不稳定斑块亚组 LP(a)水平较稳定斑块亚组升高，差异有统计学意义，结果表明 LP(a)在肥胖患者颈动脉斑块形成中起重要作用，其表达水平与斑块稳定性有关，提示 LP(a)水平可成为评价颈动脉粥样硬化斑块性质的血清标志物。其在动脉硬化发生及发展中的机制为：1) Lp(a)刺激内皮细胞中血管细胞粘附分子-1 和 e-选择素的表达[14]。2) Lp(a)直接沉积于动脉壁上的，Lp(a)比 LDL 更容易氧化，从而通过清道夫受体加速 Lp(a)进入巨噬细胞，其中巨噬细胞随着时间的推移转变为泡沫细胞，进而发生动脉硬化[15]。3) Lp(a)水平与血管反应性之间的反比关系，还影响血小板聚集，增加粘附分子的表达，并由于其抗纤溶作用，促血栓形成[9]。4) 血浆 LP(a)水平升高可诱导内皮功能障碍[16]。5) LP(a)可通过运输促炎症的氧化磷脂，起到促进动脉粥样硬化的作用[17]。在一项国外的研究中，冠状动脉粥样硬化中 90%的 Lp(a)区域与斑块巨噬细胞共定位，可能与 Lp(a)在斑块扩大中的作用有关。同样，在急性心肌梗死(MI)中，Lp(a)水平在前 24 小时内显著升高，并在约 30 天内恢复正常[18]。徐东进[19]等通过回顾分析缺血性脑卒中患者发现脂蛋白 a 同缺血性脑卒中患者病情进展关系密切，当脂蛋白 a 水平出现升高，ApoAI、ApoAI/ApoB 出现下降，患者缺血性脑卒中进展迅速，很大概率进入进展期。任云霞等[20]发现血浆 Lp(a)水平与冠脉病变 SYNTAX 评分呈正相关，可作为判断冠状动脉病变严重程度的参考指标。

5. 结论

综上所述,中老年肥胖患者 LP(a)呈高水平,其可能与颈动脉粥样硬化斑块形成及斑块稳定性有关。LP(a)检测快速易行,且经济实惠。适时干预 LP(a)水平非常有必要,以预防动脉粥样硬化的发生及进展,减少其并发症带来的不良事件的发生。本研究的不足之处是小样本的横断面研究,未进行基础的实验研究进一步阐明机制,后期需要增大样本量,以更深入的研究证实。

参考文献

- [1] Elagizi, A., Kachur, S., Carbone, S., Lavie, C. and Blair, S.N. (2020) A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Current Obesity Reports*, **9**, 571-581. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00403-z>
- [2] Rohm, T.V., Meier, D.T., Olefsky, J.M. and Donath, M.Y. (2022) Inflammation in Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Immunity*, **55**, 31-55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
- [3] Chrysant, S.G. (2019) Pathophysiology and Treatment of Obesity-Related Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, **21**, 555-559. <https://doi.org/10.1111/jch.13518>
- [4] Aboonabi, A., Meyer, R.R. and Singh, I. (2019) The Association between Metabolic Syndrome Components and the Development of Atherosclerosis. *Journal of Human Hypertension*, **33**, 844-855. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0273-0>
- [5] Geeraerts, X., Bolli, E., Fendt, S.M. and Van Ginderachter, J.A. (2017) Macrophage Metabolism as Therapeutic Target for Cancer, Atherosclerosis, and Obesity. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 289. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00289>
- [6] Nagarajan, S.R., Cross, E., Sanna, F. and Hodson, L. (2022) Dysregulation of Hepatic Metabolism with Obesity: Factors Influencing Glucose and Lipid Metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, **81**, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0029665121003761>
- [7] Goncalves, I., Sun, J., Tengryd, C., et al. (2021) Plaque Vulnerability Index Predicts Cardiovascular Events: A Histological Study of an Endarterectomy Cohort. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e021038. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021038>
- [8] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36+40.
- [9] Rehberger Likozar, A., Zavrtnik, M. and Šebešćten, M. (2020) Lipoprotein(a) in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinical Relevance and Treatment Options. *Annals of Medicine*, **52**, 162-177. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1775287>
- [10] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 中华预防医学会体育运动与健康分会. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(5): 321-339.
- [11] 魏亚琳. 颈动脉硬化影响因素的决策树模型研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [12] Maranhão, R.C., Carvalho, P.O., Strunz, C.C. and Pileggi, F. (2014) Lipoprotein(a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **103**, 76-84. <https://doi.org/10.5935/abc.20140101>
- [13] Rawther, T. and Tabet, F. (2019) Biology, Pathophysiology and Current Therapies That Affect Lipoprotein (a) Levels. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **131**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.04.005>
- [14] Allen, S., Khan, S., Tam, S., Koschinsky, M., Taylor, P. and Yacoub, M. (1998) Expression of Adhesion Molecules by Lp(a): A Potential Novel Mechanism for Its Atherogenicity. *The FASEB Journal*, **12**, 1765-1776. <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.15.1765>
- [15] Argraves, K.M., Kozarsky, K.F., Fallon, J.T., Harpel, P.C. and Strickland, D.K. (1997) The Atherogenic Lipoprotein Lp(a) Is Internalized and Degraded in a Process Mediated by the VLDL Receptor. *Journal of Clinical Investigation*, **100**, 2170-2181. <https://doi.org/10.1172/JCI119753>
- [16] Wu, H.D., et al. (2004) High Lipoprotein(a) Levels and Small Apolipoprotein(a) Sizes Are Associated with Endothelial Dysfunction in a Multiethnic Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**, 1828-1833. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.066>
- [17] Scipione, C.A., et al. (2015) Mechanistic Insights into Lp(a)-Induced IL-8 Expression: A Role for Oxidized Phospholipid Modification of Apo(a). *Journal of Lipid Research*, **56**, 2273-2285. <https://doi.org/10.1194/jlr.M060210>
- [18] Dangas, G., et al. (1998) Lipoprotein(a) and Inflammation in Human Coronary Atheroma: Association with the Severity of Clinical Presentation. *Journal of the American College of Cardiology*, **32**, 2035-2042.

[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00469-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00469-0)

- [19] 徐东进. 同型半胱氨酸、脂蛋白 a 及载脂蛋白 AI/载脂蛋白 B 水平与缺血性脑卒中患者凝血指标相关性的探讨[J]. 吉林医学, 2023, 44(1): 68-71.
- [20] 任云霞, 王斌, 吕淑萍, 程晋芳, 高宇平. 冠心病病人脂蛋白 a 与冠状动脉病变的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3963-3965+3971.