

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.10.06

# 脂蛋白(a)颗粒浓度评估原发性高血压患者心血管风险的临床价值\*

印中鹏<sup>1</sup>, 吴嘉<sup>2</sup>, 汪俊军<sup>1,2</sup> (1. 南京医科大学附属金陵临床医学院, 南京 210002; 2. 中国人民解放军东部战区总医院临床检验科, 南京 210002)

**摘要:** **目的** 通过分析原发性高血压患者血清脂蛋白(a) [Lp(a)] 颗粒浓度与质量浓度, 探讨血清 Lp(a) 水平对高血压患者心血管疾病风险评估的预测价值。 **方法** 选取 122 例原发性高血压患者, 按照中国高血压防治指南分为高风险组 96 例、低风险组 26 例; 分别检测血清 Lp(a) 颗粒浓度、质量浓度以及血脂等其他生化参数。采用多元 Logistic 回归分析血清 Lp(a) 颗粒浓度、质量浓度对高血压患者心血管疾病风险分层的预测比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI)。 **结果** 高风险高血压患者的血清 Lp(a) 颗粒浓度 27.7 (8.58, 64.65) nmol/L、质量浓度 148.00 (54.00, 338.50) mg/L 均高于低风险患者 5.80 (2.75, 14.53) nmol/L、42.50 (23.75, 84.00) mg/L,  $P$  均  $< 0.001$ 。相关性分析显示, 高血压患者血清 Lp(a) 颗粒浓度、质量浓度呈正相关 ( $r = 0.979, P < 0.001$ ), 均与 HDL-C 浓度呈负相关 ( $r = -0.233, P = 0.012$  及  $r = -0.233, P = 0.013$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 Lp(a) 颗粒浓度 (OR = 1.105, 95% CI = 1.017 ~ 1.199,  $P = 0.018$ )、质量浓度 (OR = 1.016, 95% CI = 1.003 ~ 1.030,  $P = 0.016$ ) 的升高与高血压患者心血管疾病风险的增高相关。 **结论** 高心血管疾病风险的原发性高血压患者血清 Lp(a) 颗粒浓度、质量浓度高于低风险患者; Lp(a) 颗粒浓度有望成为高血压患者心血管疾病风险分层体系的辅助指标。

**关键词:** 原发性高血压; 脂蛋白(a)颗粒; 冠心病; 风险评估

中图分类号: R446

文献标志码: A

## Clinical value of lipoprotein(a) particles concentration for evaluating cardiovascular risk in patients with essential hypertension

YIN Zhongpeng<sup>1</sup>, WU Jia<sup>2</sup>, WANG Junjun<sup>1,2</sup> (1. Jinling School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210002, Jiangsu; 2. Department of Clinical Laboratory, Eastern Theater General Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the concentrations of serum lipoprotein(a) [Lp(a)] particle and mass in patients with essential hypertension, and explore the prognostic value for cardiovascular risk assessment of serum Lp(a). **Methods** A total of 122 patients with essential hypertension were divided into high-risk group ( $n = 96$ ) and low-risk group ( $n = 26$ ) according to the Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension in China. The particle concentration, mass concentration of Lp(a) in serum and other related biochemical parameters were measured respectively. Multiple logistic regression analysis was used to analyze the odd ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of serum Lp(a) particle amount and mass concentration for stratification of cardiovascular risk in the patients with essential hypertension. **Results** The particle concentration [27.7 (8.58 to 64.65) nmol/L] and mass concentration [148.00 (54.00 to 338.50) mg/L] of serum Lp(a) in the hypertensive patients with high cardiovascular risk were significantly higher than those with low risk [5.80 (2.75 to 14.53) nmol/L and 42.50 (23.75 to 84.00) mg/L] ( $P < 0.001$ ). There was a significant positive correlation between serum Lp(a) particle concentration and mass concentration in the patients with hypertension ( $r = 0.979, P < 0.001$ ), but a significant negative correlation with HDL-C concentration ( $r = -0.233, P = 0.012$  and  $r = -0.233, P = 0.013$ ). Multiple Logistic regression analysis showed that the increases of serum Lp(a) particle concentration (OR = 1.105, 95% CI = 1.017 to 1.199,  $P = 0.018$ ) and mass concentration (OR = 1.016, 95% CI = 1.003 to 1.030,  $P = 0.016$ ) were closely related to increases of cardiovascular risk in the patients with hypertension. **Conclusion** The concentrations of particle and mass of serum Lp(a) in the patients with essential hypertension with high cardiovascular risk were higher than those with low risk. Lp(a) particle concentration is expected to be a auxiliary indicators for stratification system of cardiovascular risk in the patients with hypertension.

**Key words:** essential hypertension; lipoprotein(a) particles; coronary heart disease; risk assessment

高血压和血脂异常均是动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, AsCVD) 的重要危险因素, 高血压伴有血脂异常可增加心血

管事件的发生风险<sup>[1]</sup>。我国居民高血压的患病率呈逐年上升趋势, 分析高血压患者血脂水平, 并进行综合的心血管疾病风险评估, 进而实施患者的综合

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (81572074, 81871702)。

作者简介: 印中鹏, 1988 年生, 男, 主管技师, 大学本科, 从事医学检验工作。

通信作者: 汪俊军, 主任技师, 教授, 博士研究生导师, E-mail: wangjj9202@163.com。

管理,是 AsCVD 整体防治工作的重要策略<sup>[2-3]</sup>。临床上常用的血脂指标有高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG),但上述指标易受饮食、药物等影响,且无法准确反映病情严重程度,在评估心血管疾病风险方面的预测能力尚显不足;其他指标如脂蛋白(a)[lipoprotein(a),Lp(a)]等的应用价值则日益受到关注<sup>[4]</sup>。Lp(a)是国际动脉粥样硬化学会认定的 AsCVD 独立危险因素,具有明确的致动脉粥样硬化和促血栓形成的作用,其致病性甚至强于 LDL-C 等传统危险因子<sup>[5]</sup>;Lp(a)浓度每增加 3.5 倍,罹患冠心病的风险将提高 13%<sup>[6]</sup>。既往针对 Lp(a)的检测多为质量浓度,但易受其多态性的影响造成检测结果高估或低估,导致风险分层错误;近年来,Lp(a)颗粒浓度逐渐受到临床关注;研究表明,Lp(a)颗粒浓度可准确检测 Lp(a)微粒数量从而更好地预测心血管疾病风险<sup>[7-8]</sup>。目前尚未见有关高血压患者血清 Lp(a)水平尤其是颗粒浓度对于其心血管疾病风险分层评估价值的报道。因此,本研究旨在分析不同心血管疾病风险高血压患者的血清 Lp(a)颗粒浓度与质量浓度,探讨血清 Lp(a)水平对高血压患者心血管疾病风险评估的预测价值,以期为临床高血压患者心血管疾病风险分层体系提供新的辅助指标。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 连续选取 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在解放军东部战区总医院心血管内科和神经内科首次确诊为原发性高血压的患者 122 例,其中男 85 例,女 37 例,年龄(55.0±11.6)岁。诊断标准按照《中国高血压防治指南 2018 年修订版》<sup>[9]</sup>:在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量诊室血压,收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg。所有入选病例均排除肾炎、贫血、肌无力或发作性瘫痪、阵发性头痛、心悸、多汗等与继发性高血压相关的疾病;同时排除脑卒中、瓣膜性心脏病、心肌病、肝肾功能不全、甲状腺功能异常、恶性肿瘤、血液系统疾病、全身免疫病、急慢性感染等。所有研究对象抽血前均未使用任何降压药、降脂药及消炎止痛药物。所有研究对象对标本科研用途均知情同意并签署书面函,本研究获得医院医学伦理学委员会批准许可(批准文号:2018NZGKJ-096)。

**1.2 标本采集与处理** 采用分离胶真空采血管采集研究对象禁食 8 h 以上的静脉血标本各 5 mL,采

集后迅速分离血清,于当天完成检测或-80℃保存并于 3 个月内完成检测。所有标本均须避免溶血、凝血、严重脂血。

**1.3 标本检测** 血清 Lp(a)颗粒浓度检测采用 Cobas c8000 全自动生化仪及其配套试剂(德国 Roche 公司)以胶乳增强免疫比浊法检测,单位为 nmol/L。血清 Lp(a)质量浓度检测采用日本关东化学株式会社试剂,以免疫比浊法检测,单位为 mg/L;TC、TG、葡萄糖(Glu)检测采用日本 Wako 公司试剂;HDL-C、LDL-C、肌酐(Cr)、清蛋白(Alb)、高半胱氨酸(Hcy)检测采用日本第一化学药品株式会社试剂;C-反应蛋白(CRP)检测采用日本关东化学株式会社试剂;上述指标检测仪器均为日立 7600 全自动生化分析仪。各指标测定前均采用相应公司校准品定标,采用低、中和高值质控品进行室内质控,以保证结果准确性。

**1.4 高血压患者风险分层** 所有入选高血压患者按照《中国高血压防治指南 2018 年修订版》标准<sup>[9]</sup>,根据血压水平的分类、心血管危险因素(如吸烟或被动吸烟、糖耐量受损、血脂异常、腹型肥胖、高 Hcy 血症等)、靶器官损害(如左心室肥厚、肾功能下降、微量 Alb 尿等)、临床并发症(包括脑血管病、心脏疾病、肾脏疾病、外周血管病、视网膜病变及糖尿病控制情况)综合评估心血管疾病风险水平,分为低危、中危、高危和很高危 4 个层次。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 软件进行。数据分析前各组数据均采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验其分布特征。正态分布数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布数据以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。正态分布数据两组间比较采用两组独立样本的  $t$  检验;偏态分布数据两组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。各组间率或构成比的比较采用卡方检验。采用 Spearman 相关性分析 Lp(a)浓度与其他生化指标之间的相关性。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 Lp(a)浓度预测高血压患者心血管疾病风险分层的比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同心血管疾病风险高血压患者的血清 Lp(a)颗粒浓度和质量浓度** 原发性高血压患者的临床和生化参数比较结果见表 1。根据高血压患者心血管疾病风险分层标准,122 例高血压患者中有 6 例低危、20 例中危、26 例高危和 70 例很高危患者;

由于低危患者人数相对较少,本研究合并了低危和中危患者为低风险组,且鉴于临床针对高危和很高危患者的干预治疗策略基本一致,本研究也合并了高危和很高危患者为高风险组。按照试剂盒标注的参考区间,Lp(a)颗粒浓度判断限为 75 mmol/L、质

量浓度判断限为 300 mg/L。

高、低风险组高血压患者年龄、性别、收缩压、舒张压等差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。与低风险组比较,高风险组血清 Lp(a)颗粒浓度、质量浓度均升高( $P$ 均 $<0.05$ )。

表 1 不同心血管疾病风险高血压患者的血清 Lp(a)颗粒浓度和质量浓度

参数	高风险组( $n=96$ )	低风险组( $n=26$ )	统计量	$P$ 值
年龄(岁)	55.77±11.69	51.92±10.76	$t=-1.513$	0.133
男性[ $n$ (%)]	65(67.71)	20(76.92)	$\chi^2=0.822$	0.365
收缩压(mmHg)	159.51±21.50	151.00±16.56	$t=-1.660$	0.100
舒张压(mmHg)	92.50(80.25,100.00)	95.50(90.00,100.00)	$Z=-0.387$	0.699
Lp(a)颗粒浓度(nmol/L)	27.7(8.58,64.65)	5.8(2.75,14.53)	$Z=404.000$	$<0.001$
Lp(a)质量浓度(mg/L)	148.00(54.00,338.50)	42.50(23.75,84.00)	$Z=468.500$	$<0.001$
TC(mmol/L)	4.17±1.04	4.57±1.17	$t=0.939$	0.122
TG(mmol/L)	1.44(0.97,2.01)	1.82(1.12,2.64)	$Z=-1.338$	0.181
HDL-C(mmol/L)	1.05(0.89,1.29)	0.96(0.87,1.12)	$Z=-1.257$	0.209
LDL-C(mmol/L)	2.52±0.86	2.79±0.98	$t=0.980$	0.201
Glu(mmol/L)	5.10(4.70,5.80)	4.95(4.50,5.60)	$Z=-1.183$	0.237
Cr( $\mu$ mol/L)	75.14±23.93	65.72±15.61	$t=-1.942$	0.055
Alb(mmol/L)	41.10±3.63	41.81±3.33	$t=0.832$	0.407
Hcy( $\mu$ mol/L)	11.20(8.70~13.85)	8.70(7.63~12.10)	$Z=749.500$	0.052
CRP(mg/L)	1.30(0.70,2.45)	1.10(0.68,2.28)	$Z=964.500$	0.677

2.2 高血压患者血清 Lp(a)颗粒浓度、质量浓度与其他生化参数的相关性 Spearman 相关性分析见表 2,高血压患者血清 Lp(a)颗粒浓度与质量浓度

呈正相关( $P<0.05$ );血清 Lp(a)颗粒浓度、质量浓度均与 HDL-C 水平呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ )。

表 2 高血压患者血清 Lp(a)浓度与其他生化参数的相关性

参数	Lp(a)颗粒浓度	TC	TG	HDL-C	LDL-C	Glu	Cr	Alb	Hcy	CRP
Lp(a)颗粒浓度	-	$r=0.057$	$r=0.072$	$r=-0.233$	$r=0.046$	$r=0.117$	$r=0.071$	$r=-0.085$	$r=0.100$	$r=0.040$
	-	$P=0.540$	$P=0.442$	$P=0.012$	$P=0.630$	$P=0.217$	$P=0.450$	$P=0.368$	$P=0.286$	$P=0.673$
Lp(a)质量浓度	$r=0.979$	$r=0.049$	$r=0.085$	$r=-0.233$	$r=0.039$	$r=0.099$	$r=0.051$	$r=-0.125$	$r=0.104$	$r=0.016$
	$P<0.001$	$P=0.604$	$P=0.363$	$P=0.013$	$P=0.682$	$P=0.295$	$P=0.589$	$P=0.186$	$P=0.268$	$P=0.862$

注:“-”为不适用。

2.3 高血压患者血清 Lp(a)颗粒浓度、质量浓度的预测价值 Logistic 回归分析见表 3,单因素模型显示:血清 Lp(a)颗粒浓度、质量浓度均与高血压患者心血管疾病风险水平相关;多因素模型显示:在校正

了年龄、性别、其他血脂参数的影响后,血清 Lp(a)颗粒浓度、质量浓度升高,仍与高血压患者心血管疾病风险增高密切相关。

表 3 血清 Lp(a)浓度对高血压患者心血管风险的预测价值

参数	单因素模型		多因素模型	
	OR(95%CI)	$P$ 值	OR(95%CI)	$P$ 值
Lp(a)颗粒浓度	1.107(1.039~1.180)	0.002	1.105(1.017~1.199)	0.018
Lp(a)质量浓度	1.016(1.006~1.027)	0.001	1.016(1.003~1.030)	0.016

注:非独立变量为“高血压患者低风险组、高风险组”的二分类变量,以“低风险组”为参考类别;单因素分析,独立变量为血清 Lp(a)颗粒浓度或质量浓度;多因素分析,独立变量为血清 Lp(a)颗粒浓度或质量浓度,以及年龄、性别、其他血脂参数;OR 值 95%CI 下限大于 1.0,且  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 讨论

Lp(a)是一种由载脂蛋白(a)[Apo(a)]与载脂蛋白 B-100(ApoB-100)通过二硫键相连而成的低密

度脂蛋白颗粒,结构与纤维蛋白溶解酶原相似<sup>[10]</sup>。循环 Lp(a)浓度在人群中呈偏态分布,一般情况下保持恒定,基本不受饮食、生活方式和环境的影响。

响<sup>[11-12]</sup>。Lp(a) 分子可损伤血管内皮,减少内皮细胞扩血管物质一氧化氮(NO)等的分泌,从而降低舒张血管和抑制平滑肌增殖作用;同时 Lp(a) 进入血管内膜,诱导多种炎症因子释放,造成内膜进一步损伤,与抗纤溶机制共同作用导致动脉粥样斑块形成,血管硬化<sup>[13]</sup>。上述机制促进了高血压的进展,并与 AsCVD 的发生、发展密切相关。

高血压是影响心血管事件发生和预后的独立危险因素,血压水平与心血管疾病风险呈连续、独立、直接的正相关关系<sup>[3]</sup>。对高血压患者进行心血管疾病综合风险的评估,有利于确定启动降压治疗的时机,进而优化降压治疗方案。本研究以原发性高血压人群为研究对象,结果发现高血压患者中高心血管疾病风险组血清 Lp(a) 浓度高于低风险组;相较于其他常规血脂参数,Lp(a) 颗粒浓度、质量浓度变化在不同心血管疾病风险水平的高血压患者中都更为明显。然而,既往无法准确检测 Lp(a) 质量浓度的主要难度在于 Lp(a) 中 Apo(a) 分子具有高度多态性,导致不同类型 Lp(a) 分子的质量浓度存在巨大差异<sup>[14]</sup>。2003 年国际临床化学和检验医学联合会(IFCC)建立了 Lp(a) 检测的参考方法,并推荐以 nmol/L 为单位检测 Lp(a) 的颗粒浓度<sup>[15]</sup>。本研究采用新一代 Lp(a) 颗粒浓度检测试剂,首次分析了不同心血管疾病风险水平高血压患者的血清 Lp(a) 颗粒浓度,结果显示心血管疾病风险分层越高的高血压患者,其血清 Lp(a) 颗粒浓度也越高;提示不受 Lp(a) 多态性影响的血清 Lp(a) 颗粒浓度,具有作为高血压患者心血管疾病综合风险评估指标的潜能。

本研究进一步分析了血清 Lp(a) 颗粒浓度与高血压患者其他血脂等生化参数的关系,发现高血压患者血清 Lp(a) 的颗粒浓度与质量浓度结果相关,且均与 HDL-C 水平呈负相关。既往大量流行病学资料表明,血清 HDL-C 水平与 AsCVD 发病风险呈负相关<sup>[4]</sup>。为明确血清 Lp(a) 浓度对高血压患者心血管疾病风险评估的预测价值,本研究再进一步通过多元 Logistic 回归分析发现,血清 Lp(a) 颗粒浓度、质量浓度的升高与高血压患者心血管疾病风险的增高密切相关,并且颗粒浓度的 OR 值更高。可见,高血压患者血清 Lp(a) 颗粒浓度可作为高血压患者心血管疾病风险评估的潜在标志物。高血压患者在检测常规血脂项目的同时,早期完善血清 Lp(a) 浓度检测,尤其是 Lp(a) 颗粒浓度的检测,将有助于早期评估其心血管疾病综合风险,确保个体化降压治疗方案及早实施<sup>[16]</sup>。本研究仍存在病例数

有限、未进行随访和预后分析等不足之处,我们将在后续研究中加以完善。

#### 4 参考文献

- [1] Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, *et al.* Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein (a) levels and genotype: The EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256: 47-52.
- [2] 李勇.对 2017 美国高血压指南与我国高血压防治策略的思考[J].*心脑血管病防治*, 2018, 18(1): 1-3.
- [3] 张楠,吴嘉,汪俊军,等.原发性高血压患者血清补体 C1q 水平及其对心血管疾病发生风险的评估价值[J].*临床检验杂志*, 2019, 37(4): 287-289.
- [4] 宋佳希,汪俊军.血脂管理新理念助推临床血脂检验的发展[J].*中华检验医学杂志*, 2018, 41(6): 409-414.
- [5] Kelly E, Hemphill L. Lipoprotein (a): A lipoprotein whose time has come[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(7): 48.
- [6] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(11): 1146-1156.
- [7] Stiekema Lotte CA, Stroes Erik SG, Verweij Simone L, *et al.* A persistent arterial wall inflammation in patients with elevated lipoprotein (a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(33): 2775-2781.
- [8] Baris G, Florian K, Stroes ES, *et al.* Lipoprotein (a): the revenant [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(20): 1553-1560.
- [9] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].*中国心血管杂志*, 2019, 19(1): 24-56.
- [10] 温文慧,匡泽民,王绿娅.重新认识脂蛋白(a)促进动脉粥样硬化性心血管疾病的作用[J].*临床检验杂志*, 2018, 36(3): 190-192.
- [11] 石艳璞,曹晔莹,靳景璐,等.血浆脂蛋白(a)浓度与青年人群冠心病关系的横断面研究[J].*中国循环杂志*, 2020, 35(4): 343-348.
- [12] Contois JH, Nguyen R, Albert AL, *et al.* Lipoprotein (a) particle number assay without error from apolipoprotein (a) size isoforms [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505: 119-124.
- [13] Saeed A, Virani SS. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease: current state and future directions for an enigmatic lipoprotein[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23: 1099-1112.
- [14] Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, *et al.* Apolipoprotein (a) isoform size, lipoprotein (a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 524-533.
- [15] 冯仁丰.脂蛋白(a)检测的标准化[J].*检验医学*, 2017, 32(7): 555-560.
- [16] Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, *et al.* Lipoprotein (a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4): 496-502.

(收稿日期:2020-07-31)

(本文编辑:王海燕)