

# 动脉粥样硬化患者高同型半胱氨酸血症与胆固醇逆向转运的关系

赵佳<sup>1</sup>, 左林<sup>2</sup>, 姜小建<sup>1</sup>, 姚创利<sup>1</sup>, 朱建伟<sup>1</sup>

(1. 西安市中心医院检验科, 西安 710003; 2. 空军军医大学唐都医院放射科, 西安 710038)

**摘要:** **目的** 探讨高同型半胱氨酸 (high homocysteine, HHcy) 对动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 患者血脂和卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT) 的影响。**方法** 选取2018年9月~2019年6月诊断有颈动脉粥样硬化的185例患者作为研究对象。根据患者是否存在HHcy, 分为HHcy组和对照组。测定同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、血脂水平和LCAT浓度, 分析Hcy水平与血脂水平及LCAT浓度的相关性。**结果** HHcy组高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、载脂蛋白A I (apolipoprotein A I, ApoA I) 水平和LACT浓度显著低于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $t=2.318, 2.405, 2.484$ , 均  $P < 0.05$ ); HHcy组Hcy水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $t=11.266$ ,  $P < 0.001$ )。Hcy水平与HDL-C, ApoA I水平和LCAT浓度均呈负相关 ( $r = -0.197, P=0.008$ ;  $r = -0.212, P=0.006$ ;  $r = -0.221, P=0.005$ )。**结论** HHcy是AS的一个独立危险因素。HHcy可能通过降低ApoA I, HDL和LCAT水平, 影响它们在胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 中的作用, 从而促进AS的发生与发展。

**关键词:** 动脉粥样硬化; 高同型半胱氨酸血症; 胆固醇逆向转运; 高密度脂蛋白; 载脂蛋白A I; 卵磷脂胆固醇酰基转移酶

中图分类号: R543.5; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2019) 06-047-04

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.011

## Relationship between Hyperhomocysteinemia and Reverse Cholesterol Transport in Patients with Atherosclerosis

ZHAO Jia<sup>1</sup>, ZUO Lin<sup>2</sup>, JIANG Xiao-jian<sup>1</sup>, YAO Chuang-li<sup>1</sup>, ZHU Jian-Wei<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; 2. Department of Radiology, Tangdu Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of high homocysteine (HHcy) on blood lipid and lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) in patients with atherosclerosis (AS). **Methods** 185 cases of patients with carotid artery AS plaque diagnosed by neck doppler ultrasound in the department of neurology of Xi'an Central Hospital from September 2018 to June 2019 were selected as the research objects. According to the presence or absence of HHcy, the patients were divided into HHcy group and control group. The levels of homocysteine (Hcy) and blood lipid and the concentration of LCAT were detected. The correlations between the level of Hcy and the level of blood lipid and the concentration of LCAT were analyzed. **Results** The levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and apolipoprotein A I (ApoA I) and the concentration of LACT in the HHcy group were significantly lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $t=2.318, 2.405, 2.484$ , all  $P < 0.05$ ). The level of Hcy was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=11.266$ ,  $P < 0.001$ ). The level of Hcy was negatively correlated with the levels of HDL-C, ApoA I and the concentration of LACT ( $r = -0.197, P=0.008$ ;  $r = -0.212, P=0.006$ ;  $r = -0.221, P=0.005$ ). **Conclusion** HHcy is an independent risk factor for AS. HHcy may affect the function of ApoA I, HDL and LCAT in reverse cholesterol transport (RCT) by reducing their levels, thereby promoting the occurrence and development of AS.

**Keywords:** atherosclerosis; hyperhomocysteinemia; reverse cholesterol transport; high density lipoprotein; ApoA I; lecithin cholesterol acyltransferase

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是老年人的常见病、高发病, 是导致心脑血管疾病的病理基

基金项目: 西安市科技计划项目 [项目编号: 201805102YX10SF36(6)]。

作者简介: 赵佳 (1984-), 女, 博士, 副主任检验师, 主要从事临床免疫及分子生物学检验工作, E-mail: 84911zj@163.com。

通讯作者: 朱建伟 (1971-), 男, 本科, 副主任检验师, 主要从事临床微生物学检验工作, E-mail: ysjj0603@sina.com。

础。近年来,随着生活水平的提高和饮食结构的改变,AS发病率逐年上升,且呈现年轻化趋势。高同型半胱氨酸(high homocysteine, HHcy)被认为是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的一个独立危险因素<sup>[1]</sup>。但是HHcy如何通过参与血脂代谢介导AS形成的具体机制尚不十分清楚。本研究通过探讨AS患者同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与血脂和卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)的关系,分析HHcy对胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)的影响。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究选取2018年9月~2019年6月在西安市中心医院神经内科行颈部多普勒超声诊断有颈动脉粥样硬化斑块的185例患者作为研究对象。所有研究对象均排除高血压、冠心病、严重肝肾功能不全、感染、恶性肿瘤、吸烟、目前或近期服用药物(包括B族维生素类和降血脂类药物)。根据患者是否存在HHcy(即空腹血浆Hcy > 15  $\mu\text{mol/L}$ ),将所有研究对象分为HHcy组和对照组。本研究所有患者均知情同意。

1.2 试剂和仪器 Hcy测定试剂盒购自北京九强生物技术股份有限公司;总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(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)、载脂蛋白A I (apolipoprotein A I, ApoA I)和载脂蛋白B (apolipoprotein B, ApoB)测定试剂盒购自北京利德曼生化股份有

限公司;LCAT试剂盒购自上海飞轩生物科技有限公司。血清Hcy, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoA I和ApoB水平测定应用HITACHI 7600全自动生化分析仪;血清LCAT浓度测定应用汇松MB-580多功能酶标分析仪。

1.3 方法 统计HHcy组和对照组的性别、年龄和体重指数(body mass index, BMI),其中BMI=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。采集HHcy组和对照组的空腹静脉血4ml于促凝管中,离心分离血清,于-80℃保存备用。Hcy水平测定采用循环酶法;TC, TG, HDL-C和LDL-C水平测定采用终点法;ApoA I和ApoB水平测定采用免疫比浊法;LCAT浓度测定采用ELISA法,在450nm波长处测定各孔的A值,计算LCAT浓度。严格按照试剂说明书进行操作。

1.4 统计学分析 应用SPSS 20.0软件进行统计学分析,所有数据均采用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )的形式表示。计量资料两组数据间的比较采用独立样本t检验,计数资料两组数据间的比较采用 $\chi^2$ 检验,两变量相关性分析采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HHcy组和对照组一般临床资料和相关指标的比较 见表1。HHcy组HDL-C, ApoA I水平和LACT浓度显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $t=2.318, 2.405, 2.484$ , 均 $P < 0.05$ );HHcy组Hcy水平显著高于对照组,差异具有统计学意义( $t=11.266$ ,  $P < 0.001$ )。另外,HHcy组年龄,性别, BMI, TC, TG, LDL-C和ApoB水平与对照组比较,差异均无统计学意义( $t=0.006\sim 1.709$ , 均 $P > 0.05$ )。

表1 HHcy组和对照组一般临床资料和相关指标的比较

项目	HHcy组(n=53)	对照组(n=132)	$\chi^2/t$	P
年龄(岁)	53.87 $\pm$ 11.31	55.20 $\pm$ 13.44	0.635	0.526
男/女(n)	31/22	78/54	0.006	0.940
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.23 $\pm$ 3.55	24.79 $\pm$ 3.34	0.796	0.427
TC(mmol/L)	4.89 $\pm$ 0.86	4.91 $\pm$ 0.93	0.135	0.893
TG(mmol/L)	1.46 $\pm$ 0.92	1.42 $\pm$ 0.91	0.269	0.788
HDL-C(mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.24	1.23 $\pm$ 0.31	2.318	0.022
LDL-C(mmol/L)	2.94 $\pm$ 0.78	2.89 $\pm$ 0.76	0.402	0.688
ApoA I(g/L)	1.33 $\pm$ 0.17	1.42 $\pm$ 0.25	2.405	0.017
ApoB(g/L)	0.94 $\pm$ 0.23	0.88 $\pm$ 0.21	1.709	0.089
Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	23.69 $\pm$ 11.21	11.56 $\pm$ 3.37	11.266	<0.001
LCAT(mg/L)	46.02 $\pm$ 13.30	51.86 $\pm$ 14.89	2.484	0.014

2.2 Hcy水平与血脂水平的相关性分析 相关性分析显示,Hcy水平与HDL-C和ApoA I水平均呈负相关( $r = -0.197$ ,  $P = 0.008$ ;  $r = -0.212$ ,

$P = 0.006$ ; 均 $P < 0.01$ )。Hcy水平与TC, TG, LDL-C和ApoB水平均无显著相关性( $r = 0.071$ ,  $P = 0.204$ ;  $r = 0.068$ ,  $P = 0.219$ ;  $r = 0.085$ ,  $P = 0.161$ ;

$r=0.108$ ,  $P=0.112$ )。

2.3 Hcy水平与LCAT浓度的相关性分析 相关性分析显示, HCY水平与LCAT浓度呈负相关( $r=-0.221$ ,  $P=0.005$ )。

### 3 讨论

AS是一种与脂质代谢障碍有关的全身性疾病, 可累及全身动脉血管。AS可由多种机制介导, 致使血液中的脂质沉积于血管壁, 形成粥样斑块, 造成血管腔狭窄, 甚至完全闭塞, 导致组织器官供血障碍; 有些不稳定斑块容易发生破裂、脱落, 形成栓子, 随血流阻塞远端血管, 导致栓塞发生。

高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)可通过RCT途径将外周组织中的胆固醇运送回肝脏重新代谢, 因此HDL具有抗AS的作用, 低HDL血症被认为是AS的重要危险因素<sup>[2]</sup>。RCT过程十分复杂, 由许多脂蛋白和酶参与, HDL是RCT过程中的关键介质, 而其它脂蛋白主要参与脂质的传递。RCT过程主要包括胆固醇流出、酯化、转移和摄取等, 具体机制如下<sup>[3]</sup>: HDL由肝脏和小肠分泌后, 在血液中LCAT的催化下, 已结合ApoA I的新生HDL表面卵磷脂上的酰基转移到游离胆固醇上, 生成胆固醇酯(cholesterol ester, CE), 生成的CE不断进入HDL颗粒内部, 形成成熟的大球形HDL。HDL中的CE在胆固醇酯转移蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)的作用下, 转移给其它脂蛋白。HDL中剩余的CE被肝脏摄取, 经肝脏代谢后由胆汁排出体外。在RCT过程中, LCAT是重要的关键酶; ApoA I是HDL的主要载脂蛋白, 对维持HDL结构和功能起到重要作用, 也是LCAT的激活剂<sup>[4-5]</sup>。

Hcy是一种含硫的非蛋白氨基酸, 也是蛋氨酸代谢过程中的重要中间产物。许多研究表明, HHcy可通过多种机制如介导脂质代谢紊乱、氧化应激和免疫炎症等促进AS的形成和发展<sup>[6-8]</sup>。本课题组前期研究结果显示, HHcy可能通过影响脂质代谢和介导氧化应激促进冠心病的发展<sup>[9]</sup>。本研究进一步探讨HHcy影响脂质代谢的机制, HHcy是否可能通过抑制RCT导致AS的进展。本研究结果显示, HHcy组HDL-C, ApoA I水平和LACT浓度显著低于对照组, AS患者Hcy水平与HDL-C, ApoA I水平和LCAT浓度均呈负相关。提示HHcy可能通过降低ApoA I, HDL和LCAT水平, 影响它们在RCT中的作用, 导致AS的形成和发展。有文献报道, ApoA I或LCAT突变失活会抑制HDL的生物合成和成熟<sup>[10]</sup>。ApoA I水平减少会降低LCAT活性, 影响HDL成熟<sup>[11]</sup>。HHcy影响HDL抗AS功能的机制可能有<sup>[12]</sup>: ①降低ApoA I水平;

②降低LCAT活性; ③抑制HDL成熟; ④HDL合成相关基因的表观遗传改变。由此可见, HHcy可以通过多种途径降低HDL功能, 抑制RCT过程, 促进AS进展。但是HHcy如何影响ApoA I, LCAT和HDL功能的具体机制还有待进一步研究。

### 参考文献:

- [1] CHRYSANT S G, CHRYSANT G S. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(8): 559-565.
- [2] ZAID M, FUJIYOSHI A, MIURA K, et al. High-density lipoprotein particle concentration and subclinical atherosclerosis of the carotid arteries in Japanese men. [J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 444-450.
- [3] TOSHEKA TRAJKOVSKA K, TOPUZOVSKA S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol [J]. Anatol J Cardiol, 2017, 18 (2):149-154.
- [4] CUCHEL M, ROHATGI A, SACKS F M, et al. JCL roundtable: High-density lipoprotein function and reverse cholesterol transport [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12 (5): 1 086-1 094.
- [5] MANTHEI K A, AHN J, GLUKHOVA A, et al. A retractable lid in lecithin: cholesterol acyltransferase provides a structural mechanism for activation by apolipoprotein A-I [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (49): 20313-20327.
- [6] SHIRPOOR A, SALAMI S, KHADEM ANSARI M H, et al. Ethanol promotes rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation via increase of homocysteine and oxidized-low-density lipoprotein [J]. J Cardiol, 2013, 62(6): 374-378.
- [7] ZHAO Junjie, CHEN Hailin, LIU Ning, et al. Role of Hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (12): 2695- 2699.
- [8] FU Yi, WANG Xian, KONG Wei. Hyperhomocysteinemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175 (8): 1173-1189.
- [9] 赵佳, 姚创利, 左林, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸对血脂和锰超氧化物歧化酶的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 44-45, 49.
- [10] ZHAO Jia, YAO Chuangli, ZUO Lin, et al. Effects of homocysteine on blood lipid and manganese superoxide dismutase in patients with coronary heart disease [J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(5): 44-45, 49.
- [11] KARDASSIS D, MOSIALOU I, KANAKI M, et al. Metabolism of HDL and its regulation[J]. Curr Med Chem, 2014, 21 (25): 2864-2880.
- [12] 张丽娇, 董军, 陈文祥. 卵磷脂胆固醇酰基转移酶与动脉粥样硬化性心血管病 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 845-849.
- [13] ZHANG Lijiao, DONG Jun, CHEN Wenxiang. Lecithin-cholesterol acyltransferase and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Chin J Arterioscler, 2016, 24(8): 845-849.

(下转 53 页)