[文章编号]　1007-3949(2016)24-08-0803-04　·临床研究·

高同型半胱氨酸血症与健康体检人群的低高密度脂蛋白血症有关

刘 佳，胡延晋，潘永华，苗 莉，陈 哲，张 恒，徐 援，王 广
(首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科，北京市 100020)

[关键词]　高同型半胱氨酸血症；　高密度脂蛋白；　载脂蛋白 AⅠ；　动脉粥样硬化

[摘　要]　**目的**　观察高同型半胱氨酸血症(Hhcy)对健康体检人群血高密度脂蛋白(HDL)及载脂蛋白 AⅠ(ApoAⅠ)水平的影响。**方法**　选取无高血压、糖尿病等疾病的健康体检人群，共 1980 名。根据是否合并 HHcy 分成两组：HHcy 组及对照组。测定空腹血糖、空腹胰岛素、血脂等生物化学指标，并测定 ApoAⅠ水平及计算稳态模型胰岛素抵抗指数。**结果**　HHcy 组血高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)、ApoAⅠ水平显著低于对照组(1.16±0.25 mmol/L 比 1.27±0.31 mmol/L，1.37±0.19 g/L 比 1.46±0.26 g/L，均 $P<0.01$)。相关分析显示，在校正了年龄、体质指数及甘油三酯水平后，血同型半胱氨酸(Hcy)水平与 HDLC、ApoAⅠ呈明显负相关($r=-0.10$，$r=-0.11$，$P<0.05$)。多元回归分析显示，血 Hcy 水平是血 ApoAⅠ的独立影响因子($\beta=-0.067$，$P<0.05$)。**结论**　HHcy 与低 HDL 血症有关。HHcy 可能通过降低 HDL、ApoAⅠ水平导致健康人群发生动脉粥样硬化。临床上应积极治疗 HHcy。

[中图分类号]　R589　　[文献标识码]　A

Hyperhomocysteinemia Is Related to the Low Level of High Density Lipoprotein in Healthy People

LIU Jia, HU Yan-Jin, PAN Yong-Hua, MIAO Li, CHEN Zhe, ZHANG Heng, XU Yuan, and WANG Guang
(*Department of Endocrinology*, *Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University*, *Beijing* 100020, *China*)

[**KEY WORDS**]　Hyperhomocysteinemia;　High Density Lipoprotein;　Apolipoprotein AⅠ;　Atherosclerosis

[**ABSTRACT**]　**Aim**　To investigate the effect of hyperhomocysteinemia (Hhcy) on serum high density lipoprotein (HDL) and apolipoprotein AⅠ (ApoAⅠ) in healthy people.　**Methods**　A total of 1980 normal healthy people was recruited without hypertension, diabetes and other diseases.　According to whether the HHcy, the subjects were divided into two groups: HHcy group and control group.　Biochemical parameters such as fasting blood glucose, fasting insulin and blood lipid were measured.　ApoAⅠ was measured and the homeostasis model assessment index of insulin resistance was calculated.　**Results**　The level of serum high density lipoprotein cholesterol (HDLC) and ApoAⅠ in HHcy group was significantly lower than that in control group (1.16±0.25 mmol/L vs 1.27±0.31 mmol/L, 1.37±0.19 g/L vs 1.46±0.26 g/L, all $P<0.01$).　Correlation analysis showed that after adjusting for age, body mass index and triglyceride levels, blood homocysteine (Hcy) level was significantly negatively correlated with HDLC and ApoAⅠ ($r=-0.10$, $r=-0.11$, $P<0.05$).　Multiple regression analysis showed that the blood Hcy level was the independent influencing factor of blood ApoAⅠ ($\beta=-0.067$, $P<0.05$).　**Conclusions**　HHcy is associated with low HDL.　HHcy may lead to atherosclerosis in healthy people by decreasing the levels of HDL and ApoAⅠ.　Clinically, HHcy should be actively treated.

高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia，HHcy)是心血管疾病的独立危险因素[1]，但迄今为止同型半胱氨酸(homocysteine，Hcy)水平增加导致动脉粥样硬化及心血管疾病的具体机制仍不十分

[收稿日期]　2015-11-10　　[修回日期]　2015-12-12
[基金项目]　国家自然科学基金(81270369、81070244、30770873)；北京市自然科学基金(7142060)；中国糖尿病英才基金(YC2014-CYLJ)；北京市重点实验室基金(1300-1150170642)
[作者简介]　刘佳，博士，主治医师，研究方向为同型半胱氨酸及动脉粥样硬化，E-mail 为 liujia0116@126.com。胡延晋，博士，住院医师，研究方向为脂代谢异常及胰岛素抵抗，E-mail 为 huyanjinnfm@126.com。通讯作者王广，主任医师，教授，硕士研究生导师，研究方向为糖尿病心血管病变及脂代谢异常，E-mail 为 drwg6688@126.com。

清楚。高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)具有抗动脉粥样硬化、抗炎及抗氧化的作用,因而被认为是一种具有心血管保护作用的脂蛋白[2]。而低 HDL 血症也被广泛认为是心血管疾病的独立危险因子[2]。载脂蛋白 AⅠ(apolipoprotein AⅠ, ApoAⅠ)是 HDL 的主要功能成分,参与 HDL 的多种有益作用[3]。动物实验显示,Hcy 可抑制小鼠肝脏的 ApoAⅠ表达[4]。但是在人群中,血 Hcy 水平是否与 HDL 及 ApoAⅠ水平相关仍不十分清楚。本研究观察 HHcy 对健康人群血 HDL 及 ApoAⅠ水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月在北京朝阳医院健康体检人群,共 1980 名。所有参与者均排除高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、肝肾功能异常、感染、肿瘤、系统性炎症性疾病及其他严重疾病,且所有参与者均未服用维生素类药物及降脂药物。所有参与者均进行血压检测及糖耐量检查以除外未诊断的高血压及糖尿病。HHcy 定义为血 Hcy>15 μmol/L[5]。根据是否存在 HHcy,所有参与者被分为 HHcy 组、对照组。本研究的参与者均知情同意。

1.2 研究方法

所有参与者均由固定人员应用校准的身高标尺和体重秤测量身高(m)和体重(kg),计算体质指数(body mass index, BMI), BMI = 体重(kg)/身高(m)^2。取清晨空腹静脉血,于-70℃保存。检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、Hcy、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血脂指标及其他生物化学指标等。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment index of insulin resistance, HOMA-IR), HOMA-IR = [FBG(mmol/L)×FINS(mIU/L)]/22.5[6]。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件包处理资料。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。因甘油三酯(triglyceride, TG)、FINS 及 HOMA-IR 为非正态分布,故以中位数及四分位数表示,并经变量转换后进行相关检验。计量资料比较用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 分析。相关性分析应用 Pearson 及 Spearman 相关分析和多元逐步回归分析。双侧检验,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料的比较

HHcy 组和对照组在年龄、性别、BMI、收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)方面无统计学差异($P>0.05$;表 1)。

2.2 生物化学代谢指标的比较

HHcy 组和对照组在总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、FBG、FINS、HOMA-IR 水平上均无统计学差异($P>0.05$)。HHcy 组血 TG 水平高于对照组($P<0.01$),而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和 ApoAⅠ水平显著低于对照组($P<0.01$;表 1)。

表 1. HHcy 组及对照组基本临床特征及代谢指标

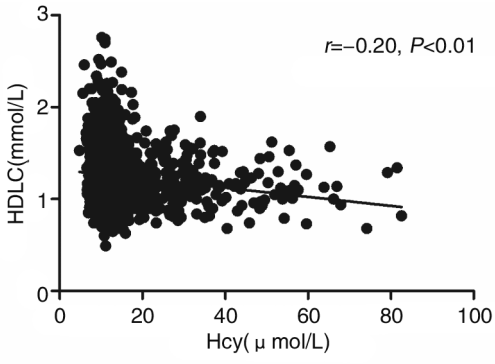
Table 1. Baseline characteristics of the HHcy and control groups

项 目	HHcy 组(n=443)	对照组(n=1537)
年龄(岁)	54.59±11.93	53.80±13.58
男/女(例)	245/198	860/677
体质指数(kg/m^2)	25.01±3.36	24.72±3.50
SBP(mmHg)	123.40±12.14	122.96±12.64
DBP(mmHg)	75.58±9.84	75.04±9.73
TC(mmol/L)	4.93±0.87	4.95±0.91
LDLC(mmol/L)	2.93±0.71	2.87±0.73
HDLC(mmol/L)	1.16±0.25[a]	1.27±0.31
TG(mmol/L)	1.39(0.93, 2.07)[a]	1.22(0.81, 1.84)
ApoAⅠ(g/L)	1.37±0.19[a]	1.46±0.26
ApoB(g/L)	0.91±0.21	0.89±0.20
FBG(mmol/L)	5.47±0.44	5.46±0.48
FINS(mIU/L)	11.49(8.45, 16.90)	11.74(7.93, 16.62)
HOMA-IR	2.79(2.02, 4.12)	2.88(1.87, 4.07)
Hcy(μmol/L)	26.50±13.79[a]	11.11±1.87

a 为 $P<0.01$,与对照组比较。

2.3 Hcy 与 HDLC、ApoAⅠ的相关性

相关分析显示,血 Hcy 与血 HDLC、ApoAⅠ呈显著负相关(HDLC: $r=-0.20$, 95%CI = -0.25 ~ -0.15, $P<0.01$; ApoAⅠ: $r=-0.17$, 95%CI = -0.23 ~ -0.12, $P<0.01$;图 1),并且此相关性在校正了年龄、BMI 及 TG 后仍然存在(HDLC: $r=-0.10$, ApoAⅠ: $r=-0.11$,均 $P<0.05$)。另外,相关分析还显示,血 Hcy 与 TG、LDLC 存在正相关(TG: $r=0.13$, 95%CI = 0.09 ~ 0.18, $P<0.01$; LDLC: $r=0.07$, 95%CI = 0.02 ~ 0.12, $P<0.01$),但是这种相关性在校正了年龄、BMI 后消失。



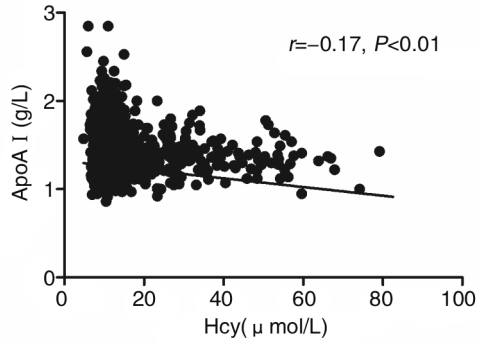


图 1. 血 Hcy 水平与 HDLC、ApoA Ⅰ 的相关性

Figure 1. Correlation between plasma Hcy level and the HDLC, ApoA Ⅰ levels

2.4　Hcy 与其他代谢指标的相关性

经过相关分析,血 Hcy 与年龄、BMI、SBP、DBP、FBG、FINS 及 HOMA-IR 无显著相关。然而,在 HHcy 组,相关分析显示,血 Hcy 与 SBP、DBP 水平存在明显正相关(SBP:$r=0.12$,95%CI=0.07~0.17,$P<0.01$;DBP:$r=0.14$,95% CI=0.08~0.19,$P<0.01$),并且此相关性在校正了年龄、BMI 后仍然存在(SBP:$r=0.09$,DBP:$r=0.10$,均 $P<0.05$)。

2.5　多元逐步回归分析血 HDLC、ApoA Ⅰ 水平与多种代谢指标的相关性

将年龄、性别、BMI、TG、Hcy 及 HOMA-IR 均纳入回归方程,结果显示,血 Hcy 水平是血 ApoA Ⅰ 的独立影响因素($\beta=-0.067$,$P<0.05$)。

3　讨　论

Hcy 是由蛋氨酸脱甲基生成的一种含硫氨基酸[7]。某些遗传学缺陷或 B 族维生素缺乏可导致血 Hcy 水平增加,形成 HHcy[7]。HHcy 已被广泛认为是心脑血管疾病的独立危险因素[1]。我们课题组既往研究显示,内皮功能异常是冠状动脉发生粥样硬化的早期步骤,而合并 HHcy 的高血压患者存在显著的冠状动脉内皮功能异常[8],机制上可能与 Hcy 抑制内皮一氧化氮合酶表达与磷酸化,增加氧化应激、炎症反应等有关[9-11]。

HHcy 常与高血压病伴发,中国原发性高血压患者中约有 75%合并 HHcy[12]。本研究显示,血压正常的 HHcy 患者血 Hcy 水平与 SBP 及 DBP 呈显著正相关。HHcy 增加血压的机制可能与其干扰四氢生物喋呤的生物利用及导致血管内皮功能异常有关[13]。多项研究显示,即使在血压正常范围,升高的血压值仍与动脉弹性功能下降及内皮功能异常有关[14-15],因此本研究结果提示 HHcy 引起的正常范围内血压升高可能部分参与了 HHcy 患者心血管疾病的发生及发展。

课题组既往研究显示,糖耐量异常患者的血 Hcy 水平与胰岛素抵抗程度呈正比,而合并 HHcy 的高血压患者的胰岛素抵抗程度明显高于无 HHcy 的高血压患者[5,8]。课题组前期动物实验显示,Hcy 可通过上调抵抗素表达、诱导内质网应激及干扰酪氨酸激酶磷酸化等导致胰岛素抵抗的发生[16-17]。然而,在本研究中,不论是全部人群还是在 HHcy 组,均未发现血 Hcy 与 HOMA-IR 的相关性。多项研究显示,胰岛素抵抗与肥胖、脂代谢异常、高血压病及其他代谢疾病相关[18],然而本研究主要观察无高血压病、糖尿病及其他代谢疾病的健康体检人群,因此上述结果可能提示 HHcy 可与其他代谢异常产生协同作用而加重胰岛素抵抗,但是单纯 HHcy 相对于肥胖、糖尿病等疾病来说是一种相对较弱的促胰岛素抵抗因素。

HDL 是一种具有心血管保护作用的脂蛋白,ApoA Ⅰ 作为其主要功能成分而参与 HDL 的多种有益作用[2-3]。流行病学研究显示,低 HDL 血症是动脉粥样硬化及心血管疾病的一个重要危险因素[2]。在转基因过表达 ApoA Ⅰ 鼠,血 HDLC 水平明显升高伴随着血管损伤明显减少[19]。无论人群研究还是动物实验,均显示了 HDL 及 ApoA Ⅰ 在动脉粥样硬化及心血管疾病中的保护作用。然而目前关于血 HDL 及 ApoA Ⅰ 下降的原因仍不十分清楚。研究显示,肥胖及吸烟均可导致 HDLC 及 ApoA Ⅰ 水平下降[20]。新近动物研究显示,Hcy 可通过过氧化体增殖物激活型受体 α-ApoA Ⅰ 通路而抑制肝脏 ApoA Ⅰ 表达[4,21-22]。另外,Hcy 还可刺激核因子 κB 及 ApoA Ⅰ 调节蛋白 1 而导致 ApoA Ⅰ 的转录水平下

降[23-24]。本研究显示,血 Hcy 水平与健康体检人群的 HDLC 及 ApoA Ⅰ水平呈显著负相关,而血 Hcy 是 ApoA Ⅰ的独立影响因子。上述结果提示,HHcy 可导致健康体检人群的低 HDLC 及低 ApoA Ⅰ血症,而 Hcy 对于 ApoA Ⅰ表达及合成的抑制作用可能参与了 HHcy 人群的动脉粥样硬化及心血管疾病的发生及发展。

总之,HHcy 与健康体检人群的低 HDL 血症有关,机制上可能与 Hcy 抑制肝脏 ApoA Ⅰ合成有关。HHcy 可能通过降低 HDL 及 ApoA Ⅰ水平的机制,导致健康人群发生动脉粥样硬化,提示在临床上应该重视健康人群的 Hcy 水平,并积极治疗 HHcy,以期带来更多的临床获益。

[参考文献]

[1] Wu Y, Huang Y, Hu Y, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China[J]. Herz, 2013, 38(7): 779-784.

[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] Umemoto T, Han CY, Mitra P, et al. Apolipoprotein AI and high-density lipoprotein have anti-inflammatory effects on adipocytes via cholesterol transporters: ATP-binding cassette A-1, ATP-binding cassette G-1, and scavenger receptor B-1[J]. Circ Res, 2013, 112(10): 1 345-354.

[4] Mikael LG, Genest J Jr, Rozen R, et al. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease[J]. Circ Res, 2006, 98(4): 564-571.

[5] Liu J, Wang Y, Fan H, et al. Hyperhomocysteinaemia is associated with low plasma apolipoprotein AI levels in patients with impaired glucose tolerance[J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12(4): 298-301.

[6] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.

[7] Chmurzynska A, Malinowska AM, Twardowska-Rajewska J, et al. Elderly women: homocysteine reduction by short-term folic acid supplementation resulting in increased glucose concentrations and affecting lipid metabolism (C677T MTHFR polymorphism)[J]. Nutrition, 2013, 29(6): 841-844.

[8] Liu J, Xu Y, Zhang H, et al. Coronary flow velocity reserve is impaired in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia[J]. J Hum Hypertens, 2014, 28(12): 743-747.

[9] Wang G, Dai J, Mao J, et al. Folic acid reverses hyper-responsiveness of LPS-induced chemokine secretion from monocytes in patients with hyperhomocysteinemia[J]. Atherosclerosis, 2005, 179(2): 395-402.

[10] 蒋承建, 郭航远, 唐伟良, 等. 同型半胱氨酸对内皮祖细胞生成 eNOS、p-eNOS 和 NO 的影响及黄酒的改善作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 475-479.

[11] 侯跃龙, 陆薇薇, 张金胜, 等. 同型半胱氨酸通过内质网应激反应促进大鼠血管平滑肌细胞钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 437-442.

[12] 郑卫峰, 王晓阳, 张守彦, 等. H 型高血压与急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术后发生慢血流的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(10): 1 035-038.

[13] Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, et al. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 42(4): 453-461.

[14] Januszewicz A. High normal blood pressure--a problem of growing clinical importance[J]. Kardiol Pol, 2012, 70(3): 259.

[15] Yoon NS, Jeong MH, Ahn Y, et al. Impact of high-normal blood pressure measured in emergency room on adverse cardiac events in acute myocardial infarction[J]. Korean Circ J, 2012, 42(5): 304-310.

[16] Li Y, Zhang H, Jiang C, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue[J]. J Biol Chem, 2013, 288(14): 9 583-592.

[17] Jiang C, Zhang H, Zhang W, et al. Homocysteine promotes vascular smooth muscle cell migration by induction of the adipokine resistin[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 297(6): C1 466-476.

[18] Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(3): 456-480.

[19] Dansky HM, Charlton SA, Barlow CB, et al. Apo AI inhibits foam cell formation in Apo E-deficient mice after monocyte adherence to endothelium[J]. J Clin Invest, 1999, 104(1): 31-39.

[20] Holven KB, Retterstol K, Ueland T, et al. Subjects with low plasma HDL cholesterol levels are characterized by an inflammatory and oxidative phenotype[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78 241.

[21] Xiao Y, Zhang Y, Lv X, et al. Relationship between lipid profiles and plasma total homocysteine, cysteine and the risk of coronary artery disease in coronary angiographic subjects[J]. Lipids Health Dis, 2011, 10(1): 137.

[22] Sood HS, Hunt MJ, Tyagi SC. Peroxisome proliferator ameliorates endothelial dysfunction in a murine model of hyperhomocysteinemia[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 284(2): L333-L341.

[23] Anselmino M, Sillano D. Impact of pre-diabetes and diabetes on cardiovascular outcomes[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(6): 680-683.

[24] Morishima A, Ohkubo N, Maeda N, et al. NF kappa B regulates plasma apolipoprotein AI and high density lipoprotein cholesterol through inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor alpha[J]. J Biol Chem, 2003, 278(40): 38 188-193.

(此文编辑　曾学清)