

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.20.015
文章编号: 1005-8982 (2021) 20-0081-05

临床研究·论著

类风湿性关节炎患者血清HDL2-c、HDL3-c水平及其临床意义

向玉林, 韵雪雪

(电子科技大学医学院附属成都市妇女儿童中心医院 检验科, 四川 成都 611731)

摘要: **目的** 探讨类风湿性关节炎(RA)患者和健康群众高密度脂蛋白亚组份2(HDL2-c)和高密度脂蛋白亚组份3(HDL3-c)水平, 并分析HDL2-c、HDL3-c水平与RA疾病活动的关系。**方法** 选取2018年1月—2018年12月于电子科技大学医学院附属成都市妇女儿童中心医院收治的45例RA患者作为RA组。并选取同期该院健康体检群众45例作为对照组。从两组体内采集空腹血液样本。患者均无心血管疾病或糖尿病病史, 也未服用任何降血脂药物。采用超速离心法提取HDL2-c和HDL3-c浓聚物。比较两组间高密度脂蛋白亚组份水平, 分析疾病活性度对HDL2-c和HDL3-c的影响。使用独立样本 t 检验分析两组间HDL2-c、HDL3-c及其他脂蛋白水平(TC、TG、LDL-c、HDL、ApoA-I和ApoB)的差异。采用方差分析年龄和性别对HDL2-c和HDL3-c水平的影响。**结果** RA组TG、ApoB较对照组高($P < 0.05$), HDL、HDL2-c、HDL3-c、HDL2/HDL3和Apo A-1较对照组低($P < 0.05$)。对照组女性HDL2-c、HDL3-c水平较男性高($P < 0.05$)。DAS28分值为RA患者HDL2-c水平的影响因素($P < 0.05$)。校正年龄、性别、病程和糖皮质激素使用后, DAS28分值每增加1分, HDL2-c水平降低0.061 mmol/L。长病程组HDL2-c、HDL3-c水平较短病程组高($P < 0.05$)。**结论** RA患者体内HDL2-c、HDL3-c水平下降。HDL亚组份水平降低, 尤其是HDL2-c水平降低, 可能导致女性RA患者心血管疾病发病风险增加。

关键词: 类风湿性关节炎; 脂蛋白类, HDL; 心血管疾病

中图分类号: R446.11

文献标识码: A

Serum levels of HDL2-c and HDL3-c in patients with rheumatoid arthritis and their clinical significance

Yu-lin Xiang, Xue-xue Yun

(Department of Laboratory Medicine, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 611731, China)

Abstract: **Objective** To investigate the differences in the serum levels of high-density lipoprotein2 cholesterol (HDL2-c) and high-density lipoprotein3 cholesterol (HDL3-c) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls, and to analyze the relationship between the levels of HDL2-c and HDL3-c and RA disease activity. **Methods** A total of 45 RA patients admitted to our hospital from January 2018 to December 2018 were selected as the RA group, and another 45 healthy individuals undergoing physical examination during the same period were enrolled as the control group. Fasting blood samples were collected from all the participants, and none of them had a history of cardiovascular diseases or diabetes mellitus and did not take any lipid-lowering drugs. The concentrated HDL2-c and HDL3-c were extracted by ultracentrifugation. The levels of HDL subcomponents between RA patients and healthy controls were compared to analyze the effects of disease activity on HDL2-c and HDL3-c.

收稿日期: 2021-05-27

The differences in levels of HDL2-c, HDL3-c and other lipoproteins (TC, TG, LDL-c, HDL, ApoA-I and ApoB) between RA patients and healthy controls were analyzed using independent samples t test. The analysis of variance was performed to identify the effects of age and gender on HDL2-c and HDL3-c levels. **Results** Compared with the control group, the levels of TG and ApoB were higher, while the levels of HDL, HDL2-c, HDL3-c, and ApoA-I as well as HDL2/HDL3 ratio were lower in RA patients ($P < 0.05$). Among the healthy individuals, the levels of HDL2-c and HDL3-c in the female were higher than those in the male ($P < 0.05$). The DAS28 score affected the levels of HDL2-c in RA patients ($P < 0.05$). After adjusting for age, gender, disease duration, and glucocorticoid use, the concentration of HDL2-c decreased by 0.061 mmol/L when DSA28 score increased by 1 ($P < 0.05$). The levels of HDL2-c and HDL3-c were higher in RA patients with longer disease duration ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of HDL2-c and HDL3-c are decreased in RA patients, and the reduced concentration of HDL subcomponents, especially that of HDL2-c, may lead to an increased risk of cardiovascular diseases in women with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; HDL2-c; HDL3-c; cardiovascular disease; lipoprotein

炎症是类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者心血管疾病发病风险增加的重要原因^[1-2]。高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL)是主要的抗动脉粥样硬化脂肪蛋白,能够降低心血管疾病发病率^[3-7]。根据密度不同,可将HDL分为两种主要亚型:高密度脂蛋白亚组份2(HDL2-c)和较小的高密度脂蛋白亚组份3(HDL3-c)。HDL2-c是可变程度更高的HDL组份,较高水平的HDL2-c亚组份有助于HDL的抗动脉粥样硬化效果。因此,HDL亚组份水平的降低,尤其是HDL2-c组份水平降低会增加RA患者心血管疾病的发病风险^[8-9]。本研究拟通过比较RA患者和健康群众间HDL2-c和HDL3-c水平的差异,分析HDL2-c和HDL3-c水平与RA疾病活动指数的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—2018年12月于电子科技大学医学院附属成都市妇女儿童中心医院收治的45例RA患者作为RA组。其中,男性13例,女性32例;平均年龄(58.1 ± 6.4)岁。选取同期于本院行健康体检群众45例作为对照组。其中,男性15例,女性30例;平均年龄(57.3 ± 3.9)岁。本研究经医院伦理委员会批准,并经患者知情同意。两组性别比例、平均年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),患者均未服用任何降血脂药物,无任何心血管疾病或糖尿病,同时对患者进行类风湿关节炎病情活动度评价表(DAS28)评分。本研究有22例患者采用甲氨蝶呤治疗,11例采用生物制剂治疗,12例采用糖皮质

激素治疗。患者平均病程为(10.1 ± 1.2)年,根据平均病程将患者分为长病程组(病程 > 10 年)和短病程组(病程 ≤ 10 年),分别有19例和26例。

1.2 方法

红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)检测采用魏氏法,检测仪器Monitor 2.0(意大利Vital Diagnostics公司),正常参考值:0~20 mm/h。选取采集患者清晨空腹血5 ml,进行离心操作,分离血清后密封低温保存,酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定高敏感C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平。将试剂盒置于室温中,并取出板条,选取8个标准品孔,滴入不同水平的标准品,向样本孔中滴入样本稀释液和待测样本,空白孔不加溶液,封板后于37℃温育30 min。开封洗涤,向标准品孔及样本孔中加入检测辣根过氧化物酶抗体后,封板37℃温育30 min,再洗涤。然后加入底物A、B于37℃避光显色15 min。加入终止液,15 min内测定吸光度值,最后进行标准曲线的绘制和结果判断。收集患者年龄、吸烟史、高血压、身高、体重等一般性资料,计算BMI。患者在空腹状态下,抽取所有患者静脉血和肝素抗凝。采用聚乙二醇20000沉淀法检测患者血清HDL2-c、HDL3-c水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,两组间比较用t检验,影响因素的分析用多元回归分析模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血脂和脂蛋白水平比较

两组患者 TC、LDL-c 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者 TG、HDL、HDL2-c、HDL3-c、HDL2/HDL3、ApoA-1 和 ApoB 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。RA 组 TG、ApoB 较对照组高 ($P<0.05$)。HDL、HDL2-c、HDL3-c、HDL2/HDL3 和 Apo A-1 较对照组低 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血脂和脂蛋白水平比较 ($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	HDL2-c/ (mmol/L)	HDL3-c/ (mmol/L)	HDL2/ HDL3	LDL-c/ (mmol/L)	ApoA-I/(mg/L)	ApoB/(mg/L)
RA 组	5.7 ± 1.1	2.1 ± 1.2	1.3 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	3.5 ± 0.9	1517.2 ± 242.2	987.5 ± 220.3
对照组	5.7 ± 0.8	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.3	0.7 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.8 ± 0.2	3.3 ± 0.7	1710.1 ± 217.2	862.2 ± 188.8
<i>t</i> 值	0.271	0.953	2.712	1.044	1.745	0.947	0.586	4.788	5.129
<i>P</i> 值	0.722	0.041	0.001	0.012	0.005	0.043	0.412	0.001	0.005

2.2 两组不同性别患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较

对照组男女性患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较, 差异有统计学意义 ($t=4.892$ 和 8.664 , 均 $P=0.001$)。女性较男性高。RA 组男女性患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较, 差异无统计学意义 ($t=0.473$ 和 0.824 , $P=0.518$ 和 0.211)。两组男性患者的 HDL2-c、HDL3-c 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组女性患者的 HDL2-c、HDL3-c 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。RA 组较对照组低。见表 2。

表 2 两组不同性别患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较 ($n=45, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	女性		男性	
	HDL2-c	HDL3-c	HDL2-c	HDL3-c
对照组	0.9 ± 0.3	1.3 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1
RA 组	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.2
<i>t</i> 值	3.842	4.174	0.626	0.518
<i>P</i> 值	0.001	0.001	0.376	0.428

2.3 不同 DSA28 评分患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较

依据 DAS28 评分, 将 RA 组分为 DAS28 < 3.2 分组、DAS28 评分 3.2 ~ 5.1 分组和 DAS28 评分 > 5.1 分组, 分别有 31 例、6 例和 8 例。结果显示, 各组患者 HDL2-c、HDL3-c 水平比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同 DSA28 评分患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较 ($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

DSA28 评分	<i>n</i>	HDL2-c	HDL3-c
DAS28<3.2 分组	31	0.4 ± 0.1	0.8 ± 0.3
DAS28 评分 3.2 ~ 5.1 分组	6	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2
DAS28 评分 > 5.1 分组	8	0.3 ± 0.1	0.7 ± 0.1
<i>F</i> 值		0.728	0.644
<i>P</i> 值		0.322	0.392

2.4 RA 患者 HDL2-c 影响因素的一般多元线性回归分析

以 HDL2-c 水平作为因变量, 以年龄、性别、病程、糖皮质激素和 DAS28 分值作为自变量, 进行一般多元线性回归分析。结果显示: DAS28 评分为 RA 患者 HDL2-c 水平的影响因素 ($P<0.05$)。校正年龄、性别、病程和糖皮质激素使用后, DAS28 分值每增加 1 分, HDL2-c 水平降低 0.061 mmol/L。见表 4。

2.5 RA 患者是否使用甲氨蝶呤、生物制剂和糖皮质激素的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较

RA 患者是否使用甲氨蝶呤、生物制剂和糖皮质激素的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

2.6 不同病程对 RA 患者 HDL2-c、HDL3-c 水平的影响

长病程组与短病程组患者的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。长病程组较短病程组高。见表 6。

表 4 RA 患者 HDL2-c 影响因素的一般多元线性回归分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95% CI	
					下限	上限
年龄	0.008	0.016	1.728	0.663	0.005	0.271
性别	1.008	0.005	2.222	0.136	0.974	1.043
病程	0.012	0.062	1.895	0.278	0.009	0.038
糖皮质激素使用	0.027	0.071	3.189	0.472	0.011	0.172
DSA28 评分	-0.061	0.005	-27.892	0.038	-0.142	-0.011

表 5 RA 患者是否使用甲氨蝶呤、生物制剂和糖皮质激素的 HDL2-c、HDL3-c 水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	甲氨蝶呤				生物制剂				糖皮质激素			
	是(<i>n</i> =22)	否(<i>n</i> =23)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	是(<i>n</i> =11)	否(<i>n</i> =34)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	是(<i>n</i> =12)	否(<i>n</i> =33)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
HDL2-c	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.321	0.702	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.161	0.832	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.142	0.872
HDL3-c	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.3	0.142	0.943	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.662	0.361	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.673	0.346

表 6 不同病程对 RA 组 HDL2-c、HDL3-c 水平的影响 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HDL2-c	HDL3-c
长病程组	19	0.6 ± 0.4	0.9 ± 0.1
短病程组	26	0.3 ± 0.1	0.7 ± 0.2
<i>t</i> 值		3.684	4.000
<i>P</i> 值		0.001	0.001

3 讨论

在炎症状况下, HDL 的抗动脉粥样硬化性能会减弱, 甚至会获得促动脉粥样硬化的功能^[7]。HDL2-c、HDL3-c 和脑血管疾病发生风险呈负相关^[10]。此外, RA 组和对对照组间 HDL2-c 水平差异最大, 因此, RA 患者 HDL2/HDL3 比值也较低, 提示胆固醇的逆向转运功能受损, 而该功能是 HDL 抗动脉粥样硬化的重要机制。胆固醇的逆向转运依赖于 HDL2-和 HDL3-c 的水平, 包括胆固醇酯转移蛋白在内的胆固醇酶能够影响 HDL2-c 和 HDL3-c 的水平^[11], RA 患者中, 较高的胆固醇酯转移蛋白水平导致 HDL2-c 水平下降, 本研究中也观察到类似的结果。

本研究 RA 组和对对照组的男性 HDL2-c、HDL3-c 的水平均低于女性。RA 组女性患者与对照组女性患者 HDL2-c 和 HDL3-c 水平比较有差异, 而 RA 组男性患者与对照组男性患者无差异。既往研究表明, 女性 RA 患者脑血管疾病和死亡发生风险高于

男性^[12]。因此, RA 女性患者 CVD 风险过高可能与有益的 HDL 亚组份 HDL2-c 水平相对较低有关。以往研究结果也支持这一结论, 与绝经前妇女相比, 绝经后妇女 HDL 和 HDL2-c 水平均下降, 且脑血管疾病风险升高^[13]。但目前 RA 患者疾病活动指数对血脂水平影响的研究结论存在一定的分歧。ARTS 等^[14]表明, RA 患者疾病活动指数和病程与心血管疾病的发生风险无相关性。而 DEL RINCÓN 等^[15]研究发现 RA 患者病程与动脉粥样硬化形成加速有关。因此, 未来仍需对这一课题进行更为深入的研究, 以便更为详细的了解 RA 患者疾病活动指数和病程与心血管疾病发生风险的关系。本研究结果表明, DAS28 评分是 RA 患者 HDL2-c 水平的影响因素。DAS28 评分每增加 1 分, HDL2-c 水平下降 0.06 mmol/L。因此, 抑制疾病活动指数能够提高 HDL2-c 水平, 从而降低 CVD 发生风险。

本研究存在一定的局限性。吸烟和 BMI 也是影响血脂水平的混杂变量, 但是对照组未收集这一组数据, 因此未对这一混杂变量进行校正。此外, 持续性暴露在较高的疾病活动指数可能对 HDL 水平有影响, 需进一步研究。

参 考 文 献 :

- [1] DIMITROULAS T, HODSON J, SANDOO A, et al. Endothelial injury in rheumatoid arthritis: a crosstalk between dimethylarginines and systemic inflammation[J]. Arthritis Research & Therapy, 2017, 19(1): 32.

- [2] HOPSTOCK L A, BØNAA K H, EGGEN A E, et al. Longitudinal and secular trends in total cholesterol levels and impact of lipid-lowering drug use among Norwegian women and men born in 1905 – 1977 in the population-based Tromsø Study 1979-2016[J]. *Bmj Open*, 2017, 7(8): DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015001.
- [3] JEONG S M, CHOI S, KIM K, et al. Effect of change in total cholesterol levels on cardiovascular disease among young adults[J]. *Journal Of The American Heart Association*, 2018, 7(12): DOI: 10.1161/JAHA.118.008819.
- [4] TEJERASEGURA B, MACÍADÍAZ M, MACHADO J D, et al. HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2017, 19(1): 113.
- [5] KIM S C, SOLOMON D H, ROGERS J R, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multi-database cohort study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1154-1164.
- [6] ABOUASSI H, CONNELLY M A, BATEMAN L A, et al. Does a lack of physical activity explain the rheumatoid arthritis lipid profile[J]. *Lipids In Health & Disease*, 2017, 16(1): 39.
- [7] 郭凯, 马煜盛, 龙洁旎, 等. 高密度脂蛋白靶向防治动脉粥样硬化新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018(10): 1075-1080.
- [8] KUCHTA A, STRZELECKI A, ĆWIKLIŃSKA A, et al. HDL subpopulations containing apoA-I without APOA-II (LPA-I) in patients with angiographically proven coronary artery disease[J]. *Journal Of Cardiology*, 2017, 69(3): 523.
- [9] ARTS E, FRANSEN J, LEMMERS H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14(3): R116.
- [10] FILIPPATOS T D, RIZOS E C, TSIMIHODIMOS V, et al. Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of hdl-associated phospholipase a 2 in subjects with prediabetes[J]. *Lipids*, 2013, 48(6): 547-555.
- [11] TEMEL R E, BROWN J M. A new model of reverse cholesterol transport: enticing strategies to stimulate intestinal cholesterol excretion[J]. *Trends In Pharmacological Sciences*, 2015, 36(7): 440-451.
- [12] CORRALES A, DESSEIN P H, TSANG L, et al. Carotid artery plaque in women with rheumatoid arthritis and low estimated cardiovascular disease risk: a cross-sectional study[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17(1): 55.
- [13] 杨珺, 罗爱月, 王世宣. 女性卵巢功能与心血管疾病[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(4): 644-647.
- [14] ARTS E E, FRANSEN J, den BROEDER A A, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients[J]. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 2015, 74(6): 998-1003.
- [15] DEL RINCÓN I, FREEMAN G L, HAAS R W, et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis[J]. *Arthritis Rheum*. 2005(52): 3413-3423.

(李科 编辑)

本文引用格式: 向玉林, 韵雪雪. 类风湿性关节炎患者血清 HDL2-c、HDL3-c 水平及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(20): 81-85.

Cite this article as: XIANG Y L, YUN X X. Serum levels of HDL2-c and HDL3-c in patients with rheumatoid arthritis and their clinical significance[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(20): 81-85.