

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.013
文章编号: 1005-8982(2020)16-0067-05

小而密低密度脂蛋白与颈动脉 粥样硬化程度的相关性

汪怡君, 玄明文, 张红旭, 范文慧, 刘畅, 赵虹

(哈尔滨医科大学附属第四医院 神经内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 目的 研究血清小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C)、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白胆固醇比值 (LDL/HDL-C) 及小而密低密度脂蛋白/高密度脂蛋白胆固醇比值 (sdLDL/HDL-C) 与颈动脉粥样硬化程度的关系。**方法** 选取2018年9月—2019年2月在哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科就诊的227例患者, 根据彩超结果分为增厚组114例和狭窄组113例。另取同期该院100例健康体检者作为对照组。分别检测sdLDL-C及其他血脂指标, 计算各胆固醇比值, 并分析各指标与颈动脉粥样硬化程度的关系。**结果** 3组血清sdLDL-C、HDL-C、载脂蛋白A、载脂蛋白B、LDL/HDL-C及sdLDL/HDL-C比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示, HDL-C [$\hat{OR}=0.673$ (95% CI: 0.642, 0.870), $P=0.043$] 是颈动脉粥样硬化的保护因素, sdLDL-C [$\hat{OR}=4.790$ (95% CI: 1.816, 12.632), $P=0.002$] 是颈动脉粥样硬化的危险因素。Spearman相关性分析显示, sdLDL-C水平与总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、LDL/HDL-C及sdLDL/HDL-C呈正相关 ($r_s=0.628, 0.560, 0.637, 0.716, 0.903$, 均 $P=0.000$), 与HDL-C呈负相关 ($r_s=-0.299$, $P=0.003$)。**结论** 血清sdLDL-C是颈动脉粥样硬化的重要危险因素, 可用于评估颈动脉粥样硬化程度。

关键词: 颈动脉疾病; 脂蛋白类, LDL; 危险因素

中图分类号: R543.4

文章标识码: A

Relationship between serum levels of small dense low-density lipoprotein cholesterol and the degree of carotid atherosclerosis

Yi-jun Wang, Ming-wen Xuan, Hong-xu Zhang, Wen-hui Fan, Chang Liu, Hong Zhao
(Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between levels of small dense low-density lipoprotein (sdLDL-C), LDL-C/HDL-C ratio, sdLDL-C/HDL-C ratio and the degree of carotid atherosclerosis. **Methods** 227 patients in the Department of Neurology of the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University from September 2018 to February 2019 were recruited. According to the result of color Doppler ultrasonic detection, the patients were divided into the carotid intima-media thickening group (114 cases) and the carotid stenosis group (113 cases). 100 healthy people were randomly selected as the control group from the physical examination center during the same period. sdLDL-C and other lipid indexes were detected, the cholesterol ratio was calculated, and the relationship between the indexes and the degree of carotid atherosclerosis was analyzed. **Results** The values of serum sdLDL-C, HDL-C, APOA, APOB, LDL-C/HDL-C and sdLDL-C/HDL-C were significantly different in the control group, carotid intima-media thickening group and carotid stenosis group ($P < 0.05$). Logistic regression

收稿日期: 2020-02-21

[通信作者] 赵虹, E-mail: zhaohongwenzhang@163.com; Tel: 15945186637

analysis showed HDL-C [$\hat{OR} = 0.673$ (95% CI: 0.642, 0.870), $P = 0.0430$] was the protective factor for carotid atherosclerosis, while sdLDL-C [$\hat{OR} = 4.790$ (95% CI: 1.816, 12.632), $P = 0.0015$] was a risk factor. Spearman correlation analysis showed that level of sdLDL-C was positively correlated with that of TC, TG, LDL-C, LDL-C/HDL-C, and sdLDL-C/HDL-C ($r_s = 0.628, 0.56, 0.637, 0.716, 0.903, P < 0.05$), but negatively correlated with that of HDL-C ($r_s = -0.299, P = 0.003$). **Conclusions** sdLDL-C is an important risk factor for carotid atherosclerosis and can be used to evaluate the degree of carotid atherosclerosis.

Keywords: carotid atherosclerosis; lipid metabolism disorder; small and dense low-density lipoprotein cholesterol

随着我国人口老龄化进程加快, 颈动脉粥样硬化性疾病的发病率逐年升高, 促使人们探究其病因学, 以期达到及早防治目的。颈动脉粥样硬化的病理特点是受累动脉内膜病变、颈动脉内中膜增厚及脂质堆积, 继而纤维组织增生、中层钙化及颈动脉壁增厚, 最终导致斑块形成及粥样硬化性狭窄。血脂与动脉粥样硬化密切相关, 但与动脉粥样硬化进展的具体关系尚缺乏量化标准。常规血脂检测指标包括甘油三酯 (Triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 新近发现的小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small dense low density lipoproteins small cholesterol, sdLDL-C) 是 LDL-C 的亚组分之一, 与颈动脉粥样硬化密切相关^[1-2]。同时, 某些胆固醇比值与动脉粥样硬化相关。日本糖尿病患者中, 高 TG/HDL-C 与心踝血管指数密切相关^[3]。TC/HDL-C 与颈动脉内中膜厚度、高 BMI 及代谢综合征等其他心血管危险因素高度相关^[4]。本文主要探究 sdLDL-C、LDL/HDL-C 及 sdLDL/HDL-C 与颈动脉粥样硬化程度的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 9 月—2019 年 2 月在哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科就诊的 227 例患者。根据颈动脉内中膜厚度超声结果分为增厚组 114 例和狭窄组 113 例, 另取同期本院 100 例健康体检者作为对照组, 增厚组: 男性 58 例, 女性 56 例; 平均 (66.08 ± 10.44) 岁。狭窄组: 男性 62 例, 女性 51 例; 平均 (67.34 ± 9.32) 岁。对照组: 男性 51 例, 女性 49 例;

平均 (59.34 ± 8.86) 岁。纳入标准: ①超声检查发现颈动脉狭窄且符合无症状性颈动脉狭窄诊断, 即既往 6 个月内无颈动脉狭窄所致的短暂性脑缺血发作、卒中或其他相关神经症状, 仅有头晕或轻度头痛等临床表现; ②年龄 ≥ 60 岁, 意识清醒; ③签署知情同意书。排除标准: ①与发育、炎症或自身免疫有关的血管病变及颈动脉夹层所致颈动脉狭窄; ②严重肝肾功能不全、血液系统疾病; ③明确肿瘤病史; ④自身免疫性疾病及各种感染性疾病; ⑤既往接受过动脉介入治疗、安放过支架及近 2 个月内行降血脂治疗。

1.2 方法

采用日本日立株式会社 7600 全自动生物化学分析仪检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B。sdLDL-C 检测试剂盒来自北京九强生物技术股份有限公司, 其余检测试剂盒来自北京利德曼生化股份有限公司。

1.2.1 实验室指标检测 禁食 12 h 后, 患者在入院次日、体检者在体检当日清晨空腹采集静脉血。严格按照试剂说明书进行操作, 并进行严格质量控制。

1.2.2 颈动脉粥样硬化程度的测定 由同一超声科医师使用荷兰飞利浦公司 iU22 超声系统, 在颈动脉分叉处近端后壁 1.5 cm 处测量颈动脉内中膜厚度, 测 3 次取平均值。根据彩色超声结果, 颈动脉内中膜厚度 < 1.0 mm 定义为血流通畅 (对照组); 1.0 ~ 1.2 mm 定义为内膜增厚 (增厚组); 彩色超声结果提示狭窄的定义为颈动脉狭窄 (狭窄组)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析用有序多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血脂指标比较

3 组 HDL-C、sdLDL-C、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B、LDL/HDL-C 及 sdLDL/HDL-C 比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 TC、TG、LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 颈动脉粥样硬化与血脂指标的关系

以颈动脉硬化程度分组为因变量, 因变量分别赋值: 0= 对照组, 1= 增厚组, 2= 狭窄组。以 sdLDL-C、HDL-C、载脂蛋白 A 及载脂蛋白 B 为自变量, 自变量

为连续变量, 建立有序 Logistic 回归模型。回归过程采用后退法以进行自变量的选择和剔除, 引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10。结果显示 HDL-C 是颈动脉粥样硬化的保护因素 ($P < 0.05$), sdLDL-C 是颈动脉粥样硬化的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 sdLDL-C 与其他血脂指标的关系

Spearman 相关性分析显示, sdLDL-C 水平与 TC、TG、LDL-C、LDL/HDL-C 及 sdLDL/HDL-C 呈正相关 ($r_s = 0.628、0.560、0.637、0.716$ 和 0.903 , 均 $P = 0.000$), 与 HDL-C 呈负相关 ($r_s = -0.299$, $P = 0.003$)。

表 1 3 组血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	sdLDL-C/ (mmol/L)
对照组	100	4.83 ± 0.82	1.83 ± 1.52	1.19 ± 0.23	2.77 ± 0.69	0.95 ± 0.35
增厚组	114	4.81 ± 1.04	1.69 ± 1.11	1.16 ± 0.27	2.76 ± 0.82	1.16 ± 0.42
狭窄组	113	4.90 ± 1.17	1.62 ± 0.98	1.10 ± 0.24	2.92 ± 0.94	1.28 ± 0.77
F 值		0.294	1.574	7.553	1.892	19.003
P 值		0.589	0.211	0.006	0.170	0.000

组别	载脂蛋白 A/ (mmol/L)	载脂蛋白 B/ (mmol/L)	LDL/HDL-C	sdLDL/HDL-C
对照组	1.19 ± 0.18	0.92 ± 0.21	2.38 ± 0.70	0.95 ± 0.39
增厚组	1.12 ± 0.23	0.95 ± 0.26	2.49 ± 0.91	1.06 ± 0.48
狭窄组	1.08 ± 0.21	1.02 ± 0.35	2.78 ± 1.00	1.09 ± 0.50
F 值	12.301	7.521	11.272	16.161
P 值	0.000	0.006	0.000	0.000

表 2 颈动脉粥样硬化影响因素的有序多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	P 值	OR	95% CI	
					下限	上限
sdLDL-C	1.567	0.090	0.002	4.790	1.816	12.632
HDL-C	-1.542	0.178	0.043	0.673	0.642	0.870
载脂蛋白 A	-1.373	0.395	0.143	0.253	0.040	1.593
载脂蛋白 B	-0.256	0.823	0.711	0.774	0.200	2.994

3 讨论

颈动脉粥样硬化是缺血性脑血管病的重要危险因素, 与患者预后密切相关, 故早期防治至关重要。前期, 颈动脉粥样硬化形成不稳定斑块, 脱落入颅内血管成为栓子, 引起脑血管栓塞梗死; 后期, 颈动脉粥样硬化加重致中重度狭窄, 导致远端颅内血流低灌

注, 常见于分水岭脑梗死。数字减影血管造影、CT 血管造影及磁共振血管造影等影像学检查对中重度颈动脉狭窄程度的评估各有优势, 但不常用于临床早期筛查。颈动脉超声因其价廉、易操作的特点, 临床运用广泛, 但受到颅骨的影响, 无法评估颈动脉全段的病变情况; 此外, 超声结果易受人因素为影响、缺乏

准确性^[5],故可与其他敏感性指标联合应用,以达到更好评估颈动脉粥样硬化程度的目的。

SAKAI 等^[6]等发现,在众多脂质参数中,仅 sdLDL-C 在预测心血管事件时不受他汀类药物影响,也不受糖尿病及高甘油三酯血症等基础疾病的影响,表明 sdLDL-C 是一种比 LDL-C 更有效的生物标志物;此外,在许多与动脉粥样硬化相关疾病中,如缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)、血脂异常、糖尿病及代谢综合征等, sdLDL-C 水平升高^[7]。同时国内外研究报道, sdLDL-C 与颈动脉内中膜厚度密切相关^[8-9]。上述结果均表明, sdLDL-C 致动脉粥样硬化的能力更强,但 sdLDL-C 能否用于评估颈动脉粥样硬化的程度仍有待探究。

从 sdLDL 致病机制上来看,其穿透动脉壁能力强,与 LDL 受体的结合力弱;与阴离子蛋白多糖结合力强;与血管内皮黏附力强。血浆半衰期较长,抗氧化应激能力较弱,且可与血管内膜细胞外基质中的硫酸软骨素蛋白聚糖结合形成复合物,促进血小板聚集和血栓形成^[10-11];同时, sdLDL 颗粒更小、数目更多,含有更少的胆固醇。因此 sdLDL-C 水平升高,代表致动脉粥样硬化 LDL 颗粒数量的增加,可能启动颈动脉粥样硬化的发展,与颈动脉粥样硬化密切相关。本研究中,随着颈动脉粥样硬化程度增加, sdLDL-C、LDL/HDL-C 及 sdLDL/HDL-C 水平升高,而 HDL-C 水平降低。进一步调整传统颈动脉粥样硬化危险因素,如高龄、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病及冠心病等后, sdLDL-C 仍是颈动脉粥样硬化程度的危险因素,应引起患者及临床医师的高度重视。

既往研究表明, HDL-C 随动脉粥样硬化程度的增加而降低^[12],故推测 LDL/HDL-C, sdLDL/HDL-C 较单一指标变化更明显,在评估颈动脉粥样硬化程度方面优于其他指标,这与本研究结果相符。但因高度的共线性,上诉比值未能纳入多因素分析,需进一步验证其敏感性及特异性。以往研究发现,颈动脉粥样硬化程度与糖尿病、冠心病及高血压等基础疾病也存在显著相关性^[13]。

本研究结果显示, TG、HDL-C 及 LDL-C 与 sdLDL-C 相关。有研究表明,当胆固醇酯转移酶作用于 TG 时,其脂质交换更加活跃,导致 sdLDL-C 水平升高^[14]。虽然目前无法确定其在代谢通路上的相互作用是否与基因及外界环境等相关,但其相关性仍提示 TG、HDL-C、LDL-C 可用于评估 sdLDL-C 水平,4 个指标联合检测能明显提高颈动脉粥样硬化程度评定的准

确性。

既往研究显示,他汀类药物可降低冠心病患者 LDL 亚组分,这是基于 CETPrs708272 单核苷酸多态性和胆固醇酯转移蛋白的变化对 LDL 亚组分产生影响^[15];同时有研究表明,依泽麦布和他汀类药物联合使用可降低糖尿病及胰岛素抵抗者的 sdLDL 水平,从而降低冠心病患者 sdLDL-C 相关的心血管疾病残留风险^[16]。

综上所述,血清 sdLDL-C 水平可作为评估颈动脉粥样硬化的有效指标,其预测价值优于其他血脂指标。联合检测血清 sdLDL-C、TG、HDL-C、LDL-C 水平,同时结合颈动脉超声检查,可提高颈动脉粥样硬化程度评定的准确性;同时,在临床应针对性行降 sdLDL-C 治疗,早期防治颈动脉粥样硬化。

参 考 文 献:

- [1] HOOGEVEEN R C, GAUBATZ J W, SUN W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 1069-1077.
- [2] SHEN H, XU L, LU J F, et al. Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 137.
- [3] SHIMIZU Y, NAKAZATO M, SEKITA T, et al. Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: the Nagasaki Islands study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 491-495.
- [4] HO C I, CHEN J Y, CHEN S Y, et al. Relationship between TG/HDL-C ratio and metabolic syndrome risk factors with chronic kidney disease in healthy adult population[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(5): 874-80.
- [5] 左林,赵佳,姜小建,等. 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸水平与颈动脉狭窄及斑块稳定性的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3): 11-13.
- [6] SAKAI K, KOBA S, NAKAMURA Y, et al. Small dense low density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(6): 965-972
- [7] XUE Q Z, MENG A G, WANG T, et al. Correlation between of small dense low-density lipoprotein cholesterol with acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque stability[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 9: 8-12.
- [8] 魏红,于北凯,齐立中. 小而密低密度脂蛋白胆固醇联合同型半胱氨酸对冠心病患者颈动脉斑块、颈动脉内中膜厚度的关系及诊断价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(4): 405-407.
- [9] AOKI T, YAGI H, SUMINO H, et al. Relationship between

- carotid artery intima-media thickness and small dense low density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 442: 110-114
- [10] 吴嘉, 汪俊军. 小而密低密度脂蛋白检测方法及应用进展 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(6): 417-420.
- [11] LI G, WU H K, WU X W ,et al. Small dense low density lipoprotein cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 27.
- [12] 黄素兰, 郭宁, 张志翔, 等. 初诊高血压患者颈动脉硬化相关危险因素分析 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2018, 12(1): 39-43.
- [13] AI M, OTOKOZAWA S, ASZTALOS B F, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease:results from the framingham offspring study[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(6): 967-976.
- [14] 姚涛, 田柏淋, 胡丹, 等. 三酰甘油 / 高密度脂蛋白 - 胆固醇比值与血压正常人群动脉硬化进展的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(24): 4072-4075.
- [15] KANCA D, GORMUS U, TOKAT B, et al. Additive antiatherogenic effects of CETP rs708272 on serum LDL subfraction levels in patients with CHD under statin therapy[J]. *Biochem Genet*, 2017, 55: 168-182.
- [16] KUBO M, MIYOSHI T, KIMURA ,et al. Add-on ezetimibe reduces small dense low-density lipoprotein cholesterol levels without affecting absorption of eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease: a pilot study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(5): 387-92.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 汪怡君, 玄明文, 张红旭, 等. 小而密低密度脂蛋白与颈动脉粥样硬化程度的相关性 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(16): 67-71.