

血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与颈动脉粥样硬化的相关性

李秀锋 徐旭 梁国威 邵冬华

【摘要】 目的 探讨血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sLDL-C)与颈动脉粥样硬化的相关性。**方法** 2016 至 2017 年航天中心医院健康体检人群 1 578 例,根据颈动脉 B 超结果分为颈动脉粥样硬化组(包括颈动脉粥样斑块形成及颈动脉内膜增厚)471 例(男 343 例,女 128 例)和非颈动脉粥样硬化对照组 1 107 例(男 567 例,女 540 例)。采用过氧化物酶法检测血清 sLDL-C 水平。**结果** 颈动脉粥样硬化组 sLDL-C 水平为 (1.11 ± 0.44) mmol/L,显著高于对照组的 (0.88 ± 0.40) mmol/L,差异有统计学意义($t=9.856, P<0.001$)。按 sLDL-C 水平四分位数分组(Q1~Q4 组)显示,随 sLDL-C 分组水平升高,颈动脉粥样硬化发生率呈趋势性升高($P<0.001$)。控制年龄、性别和各种相关危险因素后,经多元 Logistic 回归分析显示,Q4 组较 Q1 组发生颈动脉粥样硬化的比值比(OR)为 5.164,95% 可信区间(CI)为 2.833~9.413。ROC 曲线分析切点为 0.727 mmol/L 时,sLDL-C 预测颈动脉粥样硬化的敏感度为 80.5%,特异度为 41.4%。**结论** sLDL-C 是颈动脉粥样硬化的独立危险因素,可考虑作为临床早期筛查颈动脉粥样硬化的标志物。

【关键词】 血清; 胆固醇; 动脉粥样硬化

Association between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid atherosclerosis Li Xiufeng, Xu Xu, Liang Guowei, Shao Donghua. Department of Clinical Laboratory Medicine, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China
Corresponding author: Liang Guowei, Email: LGW721@163.com

【Abstract】 Objective To explore the association between small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) and carotid atherosclerosis. **Methods** 1 578 subjects were enrolled in an annual health check-up program in aerospace center hospital from 2016 to 2017, and these patients were divided into 471 cases (men 343 and women 128) with carotid atherosclerosis (subjects with increased carotid artery intima-media thickness or carotid atherosclerosis plaque) and 1 107 cases (men 567 and women 540) with non-carotid atherosclerosis according to ultrasonography. Serum sdLDL-C levels were measured by peroxidase assay. **Results** Serum sdLDL-C was significantly higher in carotid atherosclerosis group (1.11 ± 0.44) mmol/L than that in non-carotid group (0.88 ± 0.40) mmol/L, with significant difference ($t=9.856, P<0.001$). Stratified by quartiles of sdLDL-C (Q1-Q4), the prevalence of carotid atherosclerosis was significantly increased trend along with increased sdLDL-C levels ($P<0.001$). In multivariate Logistic regression analysis, after adjustment for age, sex and other traditional atherosclerosis risk factors, comparing Q4 with Q1, the odd ratio of prevalence of carotid atherosclerosis was 5.164, and 95% confidence interval (CI) was 2.833-9.413. While the sdLDL-C threshold was 0.727 mmol/L as the optimal cut-off point, the clinical sensitivity and specificity of sdLDL-C for screening carotid atherosclerosis were 80.5% and 41.4%, respectively. **Conclusion** Serum sdLDL-C was an independent risk factor of carotid atherosclerosis. sdLDL-C may be a potentially useful risk marker in early screening for carotid atherosclerosis.

【Key words】 Serum; Cholesterol; Atherosclerosis

动脉粥样硬化与心脑血管疾病的发生、发展有着明确的相关性^[1],相关临床调查显示^[2-3],颈动脉

在一定程度上能够反映早期动脉粥样硬化的情况,因而临床中常将颈动脉作为反映全身动脉粥样硬化病变的一个“窗口”。目前很多研究已经明确,脂代谢紊乱是动脉粥样硬化的危险因素之一,其中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是明确的致动脉粥样硬化的独立危险因素^[4]。相关研究将 LDL-C 分为 2 种

亚型:颗粒较大、密度接近 1.02 g/ml 为 A 型;颗粒较小、密度接近 1.06 g/ml 为 B 型,即小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)。近年来很多关于 sdLDL-C 的研究显示^[5],sdLDL-C 与动脉粥样硬化的关系甚为密切。本研究旨在探讨血清 sdLDL-C 与颈动脉粥样硬化的相关性,达到对颈动脉粥样硬化早期诊断、及时治疗、降低心脑血管疾病患病率及死亡率的目的。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2016 至 2017 年在航天中心医院健康体检中心行体检的人群,共计 1 578 例。以上研究对象均除外感染性、血液系统及恶性肿瘤等疾病。根据颈动脉 B 超结果分为:(1)颈动脉粥样硬化组(疾病组):共计 471 例,其中男 343 例,女 128 例,年龄范围 24~95 岁;(2)非颈动脉粥样硬化组(对照组):1 107 例,其中男 567 例,女 540 例,年龄范围 22~88 岁。

2. 临床基本资料调查:测量所有受试者的身高、体质量,并计算体质指数(BMI);血压取 3 次测量平均值。

3. 实验室检查:使用真空采血管(美国 BD 公司提供)抽取空腹静脉血,血液离体 2 h 内检测完毕。采用全自动生化分析仪(日本 OLYMPUS 公司 AU 2700)测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、谷丙转氨酶(ALT)、血肌酐(Scr),由日本 OLYMPUS 公司提供配套试剂。

sdLDL-C 的检测采用过氧化物酶法(九强生物技术有限公司)。非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C) = TC - HDL-C。

4. 颈动脉粥样硬化判定标准:依据文献和 2014 年北京市综合医院脑动脉粥样硬化筛查与诊断规范^[6-7]。通过双侧颈动脉超声检查,颈动脉粥样硬化主要有两个发展阶段,初期表现为动脉内膜增厚,不光滑,局部轻度隆起;随着病变进一步进展,管腔呈现不同程度狭窄,内壁出现大小不等的斑块。颈动脉内膜增厚及斑块的界定为:单侧或者双侧颈总动脉、颈动脉球部内膜厚度 ≥ 1.0 mm 为增厚,局限性内膜增厚 ≥ 1.5 mm 定义为斑块。

5. 统计学分析:采用 SPSS 18.0 统计软件进行。正态分布计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量数据采用中位数 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,并转化为自然对数进行组间比较。各组间计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料比较采用独立样本 t 检验。多变量 Logistic 回归分析用于控制混杂因素,分析 sdLDL-C 与颈动脉粥样硬化的联系紧密程度。采用 ROC 曲线分析 sdLDL-C 诊断颈动脉粥样硬化的效率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床基础资料及 sdLDL-C 比较:疾病组年龄、血压、BMI、TG、TC、LDL-C、sdLDL-C、血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血 Scr 水平明显高于对照组, HDL-C 水平明显低于对照组(均 $P < 0.05$),详见表 1。疾病组 sdLDL-C 水平为 (1.11 ± 0.44) mmol/L,

表 1 研究对象的临床基础资料及 sdLDL-C 比较

指标	疾病组($n=471$)	对照组($n=1\ 107$)	统计值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	53.7 $\pm$ 11.6	44.5 $\pm$ 9.5	$t=15.383$	<0.001
性别(例,男/女)	343/128	567/540	$t=-8.371$	<0.001
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	130.0 $\pm$ 19.0	119.9 $\pm$ 16.2	$t=9.909$	<0.001
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.0 $\pm$ 12.2	77.0 $\pm$ 11.2	$t=7.607$	<0.001
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	25.0 $\pm$ 3.5	23.8 $\pm$ 3.4	$t=6.236$	<0.001
ALT[U/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	21.5(16.1~31.7)	19.2(13.8~27.4)	$Z=-4.814$	>0.05
Scr($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	77.7 $\pm$ 15.0	74.6 $\pm$ 14.5	$t=3.570$	<0.001
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.99 $\pm$ 1.81	5.39 $\pm$ 1.02	$t=6.803$	<0.001
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	6.0 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 0.5	$t=5.383$	<0.001
TG[mmol/L, $M(P_{25} \sim P_{75})$]	1.45(1.04~2.31)	1.16(0.82~1.71)	$Z=-7.611$	<0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.09 $\pm$ 1.02	4.94 $\pm$ 0.87	$t=2.957$	<0.01
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.88 $\pm$ 0.21	0.95 $\pm$ 0.22	$t=-6.182$	<0.001
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.77 $\pm$ 0.77	2.65 $\pm$ 0.68	$t=2.983$	<0.01
non-HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.21 $\pm$ 0.98	3.98 $\pm$ 0.84	$t=4.449$	<0.001
sdLDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.11 $\pm$ 0.44	0.88 $\pm$ 0.40	$t=9.856$	<0.001

注: BMI: 体质指数; ALT: 谷丙转氨酶; Scr: 血肌酐; HbA1c: 糖化血红蛋白; TG: 三酰甘油; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; non-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇; sdLDL-C: 小而密低密度脂蛋白胆固醇; non-HDL-C = TC - HDL-C

对照组为 (0.88 ± 0.40) mmol/L, 疾病组 sdLDL-C 水平显著高于对照组 ($t=9.856, P<0.001$), 见表 1。

2. sdLDL-C 水平按四分位数分组的颈动脉粥样硬化发生率变化情况: sdLDL-C 水平第 1 分位组 (Q1 组, $n=394$): $0.110 0 \sim 0.631 4$ mmol/L (包括颈动脉粥样硬化 63 例), 第 2 分位组 (Q2 组, $n=394$): $0.631 5 \sim 0.878 9$ mmol/L (包括颈动脉粥样硬化 102 例), 第 3 分位组 (Q3 组, $n=396$): $0.879 0 \sim 1.205 4$ mmol/L (包括颈动脉粥样硬化 127 例), 第 4 分位组 (Q4 组, $n=394$): $1.205 5 \sim 2.660 0$ mmol/L (包括颈动脉粥样硬化 179 例)。随着 sdLDL-C 水平从 Q1 ~ Q4 升高, 颈动脉粥样硬化的发生率依次为 16.0%、25.9%、32.1% 和 45.4%, 发生率各组间比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.01$)。

3. Q1 ~ Q4 组颈动脉粥样硬化发生危险性: 建立 4 种模型, 无任何变量控制为模型 1, 控制年龄和性别为模型 2, 控制年龄、性别、收缩压、舒张压、BMI、空腹血糖和糖化血红蛋白为模型 3, 控制年龄、性别、收缩压、舒张压、BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白、TC、TG、HDL-C、LDL-C 和 non-LDL-C 为模型 4。经 Logistic 回归分析, sdLDL-C 均是颈动脉粥样硬化的独立危险因素 (均 $P<0.001$)。在模型 1、模型 2、模型 3 和模型 4 中, Q4 组 sdLDL-C 水平较 Q1 组 sdLDL-C 水平发生颈动脉粥样硬化的比值比 (OR) 分别是 5.351、4.450、4.041 和 5.164, 95% 可信区间 (95% CI) 分别为 3.718 ~ 7.700、2.983 ~ 6.639、2.640 ~ 6.183 和 2.833 ~ 9.413, 见表 2。

4. sdLDL-C 诊断颈动脉粥样硬化的 ROC 曲线分析: sdLDL-C 诊断颈动脉粥样硬化的 ROC 曲线线下面积为 0.653 (95% CI: 0.623 ~ 0.682, $P<0.001$), 取临界值为 0.727 mmol/L 时, 预测颈动脉粥样硬化的敏感度为 80.5%, 特异度为 41.4% (图 1); 以本实验室目前建立的健康人 sdLDL-C 参考范围 ($0.264 \sim 1.362$ mmol/L) 的上限作为临界值时, sdLDL-C 预测颈动脉粥样硬化的敏感度为

28.0%, 特异度为 87.0%。

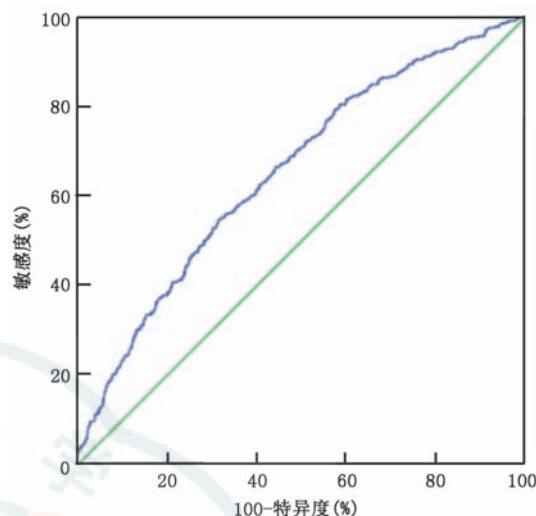


图 1 sdLDL-C 诊断颈动脉粥样硬化的 ROC 曲线图

讨 论

本研究显示, sdLDL-C 水平在颈动脉粥样硬化人群中显著高于非颈动脉粥样硬化者, 以 sdLDL-C 水平按四分位数分组比较显示, 颈动脉粥样硬化的发生率呈趋势性升高。控制年龄、性别、收缩压、舒张压、BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白、TC、TG、HDL-C、LDL-C 和 non-LDL-C 后, 经 Logistic 回归分析显示, sdLDL-C 依然是颈动脉粥样硬化的独立危险因素, 其 Q4 组 sdLDL-C 水平较 Q1 组 sdLDL-C 水平发生颈动脉粥样硬化的 OR (95% CI) 为 5.164 (2.833 ~ 9.413)。取 sdLDL-C 的临界值为 0.727 mmol/L 时, 预测颈动脉粥样硬化的敏感度为 80.5%, 特异度为 41.4%。

Bansal 等^[8]对 30 例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者及 30 名健康人的研究发现, 冠心病患者 sdLDL-C 水平较健康人明显升高。陆赵阳和沈昊^[9]对 183 例高血压患者的研究发现, 高血压患者颈动

表 2 Q1 ~ Q4 组颈动脉粥样硬化发生的危险性评估 [OR (95% CI)]

模型	Q1 组 ($n=394$)	Q2 组 ($n=394$)	Q3 组 ($n=396$)	Q4 组 ($n=394$)	P 值
模型 1	1	2.025 (1.379 ~ 2.975)	2.777 (1.913 ~ 4.031)	5.351 (3.718 ~ 7.700)	<0.001
模型 2	1	1.802 (1.181 ~ 2.751)	2.395 (1.591 ~ 3.605)	4.450 (2.983 ~ 6.639)	<0.001
模型 3	1	1.876 (1.214 ~ 2.901)	2.254 (1.472 ~ 3.451)	4.041 (2.640 ~ 6.183)	<0.001
模型 4	1	2.034 (1.285 ~ 3.220)	2.592 (1.579 ~ 4.254)	5.164 (2.833 ~ 9.413)	<0.001

注: 模型 1: 无任何变量控制; 模型 2: 控制年龄和性别; 模型 3: 控制年龄、性别、收缩压、舒张压、体质指数、空腹血糖和糖化血红蛋白; 模型 4: 控制年龄、性别、收缩压、舒张压、体质指数、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇; OR: 比值比; 95% CI: 95% 可信区间

脉中内膜厚度与 sdLDL-C 呈正相关($r=0.436, P<0.001$)。Aoki 等^[10]研究认为 sdLDL-C 与动脉内膜中层厚度的相关性优于传统的血脂检测指标。本研究通过 ROC 曲线,计算了 sdLDL-C 预测颈动脉粥样硬化的敏感度和特异度。由于各实验室建立的 sdLDL-C 参考范围不同, sdLDL-C 取不同临界值时,预测颈动脉粥样硬化的效率也会有所不同。

国内目前主要应用彩色多普勒超声技术来早期发现颈动脉粥样硬化,但由于超声技术检测的速度受仪器和人员数量的限制,不能进行大量人群的筛查^[9],使颈动脉粥样硬化的早期发现受到了一定限制。LDL-C 异常升高与动脉粥样硬化的关系已经明确^[4],但很多研究发现^[8],许多心脑血管疾病患者的 LDL-C 水平并未升高,因此进一步的研究发现^[11], LDL-C 的亚型 sdLDL-C 在致动脉粥样硬化方面的意义更为重要。sdLDL-C 的主要致病机制如下^[12]: (1) sdLDL-C 分子中的 ApoB 空间构象结构与 LDL-C 亲和力低,在血液中清除缓慢,不易被肝脏分解; (2) sdLDL-C 颗粒小,数量多,具有较大的表面积,更容易穿过血管内皮; (3) sdLDL-C 中唾液酸含量少,表面更易暴露,有利于与血管壁上的阴离子蛋白多糖(如糖胺聚多糖等)结合,易进入血管内皮细胞,促使脂质逐渐沉积从而转变为泡沫细胞; (4) sdLDL-C 可增加 LDL-C 氧化应激反应,减少抗氧化物维生素 E 和辅酶 Q 的生成,氧化型 LDL-C (OX-LDL) 产生一定的细胞毒性导致血管内皮损伤,致使血管平滑肌细胞增殖及向内膜迁移, OX-LDL 造成趋化因子、黏附分子聚集,诱导单核细胞吸附于血管内皮从而转化为巨噬细胞,胆固醇在细胞内聚集产生大量的泡沫细胞,诱发动脉粥样硬化; (5) 易引起血管内皮细胞功能障碍,产生纤溶酶原激活剂抑制 1 与血栓素 A2, 导致一系列的促动脉粥样硬化行为。因此, sdLDL-C 具有更强的致动脉粥样硬化作用,对血管壁的损伤也更持久。

综上所述,本研究通过对健康体检人群的大样本研究,进一步明确了 sdLDL-C 是致颈动脉粥样硬化的独立危险因素,并通过 ROC 曲线,初步探讨了 sdLDL-C 预测颈动脉粥样硬化的效率,结果显示血清 sdLDL-C 可考虑作为早期筛查颈动脉粥样硬化的监测指标。目前,随着过氧化物酶法检测血清

sdLDL-C 水平的推广和应用,使得血清 sdLDL-C 检测更加方便、经济、快捷,为临床应用提供了基础保障。本研究将会进一步建立适合本地区、本实验室的 sdLDL-C 正常参考区间,以便临床研究与应用。

参 考 文 献

- [1] 徐红梅. 颈动脉内膜中膜厚度与冠心病发病及冠状动脉病变严重程度的相关性分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(5): 75-76. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.05.062.
- [2] Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Specific lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels[J]. Atheroscler Suppl, 2015, 18: 163-169. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.025.
- [3] Hargens TA, Rhodes PG, VanReenen J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid intima-media thickness in individuals classified as low-risk according to Framingham[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2014, 4(6): 487-494. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.12.06.
- [4] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 267-268.
- [5] Hoogeveen RC, Gaubatz JW, 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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303284.
- [6] Creager MA, Belkin M, Bluth EI, et al. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN Key Data Elements and Definitions for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(3): 294-357. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.860.
- [7] 北京市脑卒中诊疗质量控制与改进中心. 脑动脉粥样硬化筛查与诊断规范(2014 版)——北京市综合医院(二级及三级医疗机构)适用[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(47): 3705-3711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.47.003.
- [8] Bansal SK, Agarwal S, Daga MK. Conventional and advanced lipid parameters in premature coronary artery disease patients in India[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(11): BC07-BC11. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14818.6844.
- [9] 陆赵阳, 沈昊. 高血压患者颈动脉中内膜厚度与血脂的相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(11): 2060-2061.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.cca.2015.01.010.
- [11] Shen H, Xu L, Lu J, 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: 137. DOI: 10.1186/s12944-015-0143-x.
- [12] 刘霞, 王莉. 冠心病患者小而密低密度脂蛋白与同型半胱氨酸检测结果分析[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(5): 790-791.

(收稿日期: 2017-08-08)

(本文编辑: 张媛)