

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.024

低密度脂蛋白表型 B 与血浆致动脉硬化指数相关性研究*

苏珍珍^{1,2}, 董国锋³, 王占科^{2,4▲}, 孙卫², 胡巍^{2,4}, 陈协辉^{5△}

1. 河北北方学院医学检验学院, 河北张家口 075000; 2. 宁波美康盛德医学检验所血脂研究院, 浙江宁波 315040; 3. 宁波市第七医院全科医学科, 浙江宁波 315040; 4. 鄞州区中医院检验科, 浙江宁波 315040; 5. 深圳市龙华区中心医院心血管科, 广东深圳 518110

摘要:目的 观察不同血浆致动脉硬化指数(AIP)的高脂血症人群通过垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测(VAP)技术检测血脂亚组分的特点,并探讨低密度脂蛋白表型 B 阳性与 AIP 的相关性。方法 收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月深圳市龙华区中心医院、鄞州区中医院体检中心 390 例通过 VAP 技术检测血脂亚组分的高脂血症人群病例资料,将纳入人群根据 AIP 分为低风险组 186 例($AIP < 0.11$)、中风险组 48 例($AIP: 0.11 \sim 0.21$)、高风险组 156 例($AIP > 0.21$)。比较 3 组间人群年龄、空腹血糖、超敏 C 反应蛋白、空腹胰岛素、总胆固醇、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等的差异。采用双变量相关分析,分析低密度脂蛋白表型 B 阳性与 AIP、TG 和 HDL-C 定量指标的相关系数。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 AIP、TG、HDL-C 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的诊断价值。结果 3 组人群低密度脂蛋白表型 B 阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。双变量相关分析显示,低密度脂蛋白表型 B 阳性与 AIP 和 TG 呈正相关($r = 0.769, 0.569, P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($r = -0.411, P < 0.05$)。TG、HDL-C 及 AIP 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.823(95%CI: 0.769~0.878, $P < 0.01$), 0.673(95%CI: 0.603~0.744, $P < 0.01$)和 0.875(95%CI: 0.839~0.911, $P < 0.01$)。AIP、TG 的 AUC 比较差异有统计学意义($Z = 2.18, P < 0.05$)。AIP 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的最佳截断值为 0.30,此时灵敏度为 82%,特异度为 88%。结论 AIP 与低密度脂蛋白表型 B 阳性有相关性。当 AIP 为 0.30 时,对低密度脂蛋白表型 B 阳性的预测效能最高。

关键词: 血浆致动脉硬化指数; 低密度脂蛋白表型 B; 垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)15-2115-04

动脉粥样硬化性心血管疾病是全球发病率和病死率较高的疾病之一^[1]。血脂异常是动脉粥样硬化的重要原因之一。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的致动脉粥样硬化作用几乎毫无争议,已被列为首要治疗靶标。三酰甘油(TG)与动脉粥样硬化的关系一直颇受争议,高 TG 合并低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是否具有高动脉粥样硬化风险也逐渐成为关注焦点。血浆致动脉硬化指数(AIP)由 $\text{Log}_{10}(\text{TG}/\text{HDL-C})$ 计算得出,研究发现 AIP 对心血管事件的发生预测能力较好^[2-3]。胰岛素抵抗能诱导载脂蛋白 C3、血管生成素样蛋白 8 上调抑制脂蛋白酯酶的活性而使 TG 代谢减慢^[4],同时增加肝脂酶的活性导致 HDL-C 在肾脏清除加速^[5]。上述过程导致 TG/HDL-C 比值发生变化,从而使 AIP 随之增高,故 AIP 具有部分反映胰岛素抵抗的价值。血脂相关动脉粥样硬化指标已不再局限于 LDL-C、TG 等传统血脂指标,小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、小而密低密度脂蛋白(sdLDL)同样被认为具有致动脉粥样硬化作用^[6-7]。低密度脂蛋白表型 B 阳性是判定 LDL-C 中是否以 sdLDL-C 为主的一个定性指标^[8]。胰岛素抵抗与脂蛋白代谢密切相关,胰岛素抵抗时常伴随

sdLDL 水平升高,低密度脂蛋白表型 B 可能也会出现阳性的情况^[5],推断 AIP 可能在一定程度上能反映胰岛素抵抗^[9]。LDL 密度模式检测步骤繁琐、费用昂贵,目前尚未在临床普及。本研究旨在分析 AIP 与低密度脂蛋白表型 B 阳性的相关性,并探讨 AIP 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的价值,从而为 AIP 预测动脉粥样硬化的价值提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 1 月至 2021 年 6 月深圳市龙华区中心医院、鄞州区中医院体检中心 390 例通过垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测(VAP)技术检测血脂亚组分的高脂血症人群病例资料。计算高三酰甘油血症患者 AIP[即 $\text{Log}_{10}(\text{TG}/\text{HDL-C})$]。将纳入者根据 AIP^[10]分为低风险组 186 例(< 0.11)、中风险组 48 例($0.11 \sim 0.21$)、高风险组 156 例(> 0.21)。本研究通过深圳市龙华区中心医院、鄞州区中医院伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:高脂血症参考相关指南^[11], (1)血清总胆固醇(TC, 正常范围 3.1~5.2 mmol/L); (2)TG(正常范围 0.4~1.7 mmol/L); (3) LDL-C(正常范围 0.0~3.4 mmol/L); (4)HDL-C(正常

* 基金项目:深圳市经济贸易和信息化委员会课题(20170502165510880)。

△ 通信作者, E-mail: 1363510836@qq.com。 ▲ 共同通信作者, E-mail: wangzhanke@sina.com。

范围>1.03 mmol/L);上述 4 项中出现(1)、(2)、(3)中任意一项高于正常值或合并有(4)低于正常值,无论是否合并其他疾病,即诊断为高脂血症。吸烟定义为连续吸烟 1 年以上,每天吸烟≥1 支;有戒烟史但连续戒烟时间<6 个月者为吸烟阳性。饮酒定义为过去一年内至少饮酒 12 次及以上。高血压诊断根据《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[12],患者安静休息后,采用经核准的水银柱或电子血压计,非同日 3 次测量患者上臂肱动脉部位血压,收缩压均≥140 mm Hg 和(或)舒张压≥90 mm Hg,或有明确高血压病史。糖尿病诊断标准采用《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[13],糖尿病症状(多饮、烦渴多饮和难以解释的体重减轻)加随机血糖≥11.1 mmol/L 或空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 血糖≥11.1 mmol/L,或有明确的糖尿病病史。腰围测量:腋中线肋弓下缘与髂棘连线中点水平。体质量指数(BMI=体质量÷身高²)。排除标准:(1)近期(4 周内)处于急性感染、外伤、手术状态;(2)继发因素导致血脂代谢异常(肿瘤、甲状腺疾病、激素替代或抗结核治疗等);(3)近期(4 周内)服用降脂药物及影响血脂代谢的药物;(4)肝肾功能不全;(5)药物和酒精成瘾;(6)临床资料不全。

1.3 检测指标

1.3.1 一般生化指标 所有研究对象均在空腹状态静脉采血 3.0 mL。空腹状态指禁食 12 h 且不输注葡萄糖及其他营养液后,患者情绪稳定且静卧状态。空腹血糖、肝肾功能测定采用酶法,超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用免疫比浊法在日立生化分析仪 7180 型上进行测定。血常规采用流式细胞法在希森美康五分类血细胞分析仪 2000i 进行测定。试剂盒均从美康生物技术有限公司购买;甲状腺功能、空腹胰岛素

(Fins)采用罗氏电化学发光仪 cobase. e411 进行测定。各指标测定严格按照检测试剂盒说明书进行。

1.3.2 血脂亚组分指标 主要检测低密度脂蛋白表型 B。在检验科留取患者的血液标本,离心后吸取血清装入无菌尖底离心管,将标本保存至-80℃冰箱,并去除溶血的标本。检验方法采用美国 VAP 血脂亚组分技术检测,由宁波美康盛德医学检验所 VAP 实验室提供检验结果。

1.4 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics20.0 与 MedCalc19.0.4 软件进行数据处理与统计分析。所有计量资料均进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用双变量相关分析,检验低密度脂蛋白表型 B 阳性[B 模式计为 1(阳性),非 B 模式计为 0(阴性)]与 AIP、TG 和 HDL-C 定量指标的相关系数。采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估 AIP、TG、HDL-C 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的价值。由于 HDL-C 这个指标与低密度脂蛋白表型 B 阳性呈负相关,而 AIP 和 TG 这两个指标与低密度脂蛋白表型 B 呈正相关,为了使 3 个指标在做 ROC 曲线时都落在同一侧,笔者将 HDL-C 进行了组间互换,最后用 Delong test 比较 AIP、TG 曲线下面积差异。以双侧 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 3 组患者性别、吸烟率、饮酒率、高血压率、糖尿病率、动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)率、BMI、Fins、FPG、hsCRP、TC、TG、HDL-C、AIP 和 LDL-C 水平比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),年龄比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 3 组人群一般情况及血脂指标比较[$\bar{x}\pm s$ 或 *n*/*n* 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	吸烟	饮酒	高血压	糖尿病
低风险组	186	52.69±11.62	107/79	33(17.7)	19(10.2)	62(33.3)	27(14.5)
中风险组	48	52.48±10.79	31/17	15(31.2)	9(18.8)	19(39.6)	8(16.7)
高风险组	156	51.98±10.21	118/38	51(32.7)	28(17.9)	76(48.7)	42(26.9)
<i>F</i> / χ^2		1.01	12.37	11.00	4.28	8.54	8.56
<i>P</i>		0.360	<0.001	<0.001	0.040	0.010	0.010

组别	<i>n</i>	ASCVD	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	Fins(mmol/L)	FPG(mmol/L)	hsCRP(mmol/L)
低风险组	186	24(12.9)	20.02±3.03	80.46±11.60	1.0±0.5	4.3±0.7	1.8±0.8
中风险组	48	10(20.8)	23.35±2.23	86.54±8.67	3.5±0.9	5.4±0.5	2.3±0.5
高风险组	156	38(24.4)	26.31±3.38	94.27±10.20	14.0±6.0	5.9±0.4	4.5±0.9
<i>F</i> / χ^2		7.60	21.44	13.84	14.20	10.23	8.26
<i>P</i>		0.020	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	AIP	LDL-C(mmol/L)
低风险组	186	4.98±0.32	1.14±0.34	1.54±0.43	0.06±0.01	2.92±0.37
中风险组	48	5.19±0.28	1.59±0.22	1.11±0.15	0.18±0.05	3.13±0.24
高风险组	156	5.35±0.27	3.02±2.47	0.99±0.21	0.51±0.12	3.28±0.22
<i>F</i> / χ^2		61.18	45.41	123.49	162.14	59.19
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 3 组人群低密度脂蛋白表型 B 阳性率比较 3 组人群低密度脂蛋白表型 B 阳性率比较差异有统计

学意义($P<0.05$),高风险组低密度脂蛋白表型 B 阳性率明显高于中风险组和低风险组,中风险组低密度脂蛋白表型 B 阳性率明显高于低风险组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组人群低密度脂蛋白表型 B 阳性率比较			
组别	<i>n</i>	低密度脂蛋白表型 B 阳性(<i>n</i>)	低密度脂蛋白表型 B 阳性率(%)
低风险组	186	12	6.45
中风险组	48	12	25.00
高风险组	156	70	44.90
χ^2			68.48
<i>P</i>			<0.001

2.3 低密度脂蛋白表型 B 阳性与 AIP、TG 和 HDL-C 相关性分析 390 例高脂血症人群低密度脂蛋白表型 B 阳性与 TG、AIP 呈正相关($r=0.569,0.769, P<0.01$),与 HDL-C 呈负相关($r=-0.411, P<0.01$)。

2.4 AIP、TG、HDL-C 对低密度脂蛋白表型 B 阳性预测价值比较 TG、HDL-C 及 AIP 预测诊断低密度脂蛋白表型 B 阳性的 AUC 分别为 0.823(95%CI: 0.769~0.878, $P<0.01$)、0.673(95%CI: 0.603~0.744, $P<0.01$)和 0.875(95%CI: 0.839~0.911, $P<0.01$)。AIP、TG 的 AUC 比较差异有统计学意义($Z=2.18, P<0.05$)。AIP 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的最佳截断值为 0.30,此时灵敏度为 82%,特异度为 88%。见图 1。

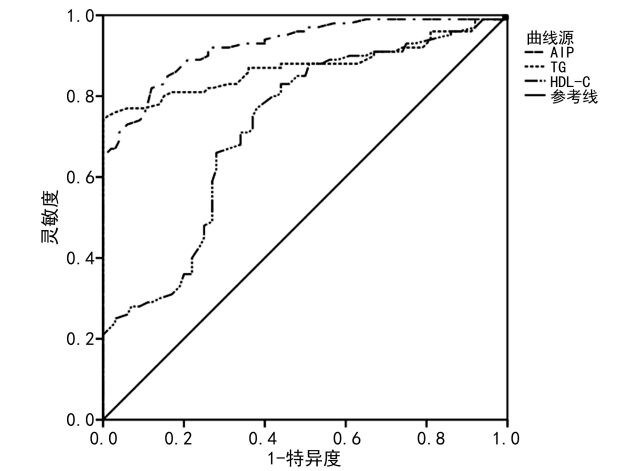


图 1 AIP、TG、HDL-C 预测诊断低密度脂蛋白表型 B 阳性的 ROC 曲线图

3 讨论

低密度脂蛋白(LDL)颗粒的氧化是导致动脉粥样硬化的首要步骤,氧化的 LDL 颗粒可诱导炎症和免疫反应进一步参与动脉粥样硬化的发生^[8]。sdLDL-C 携带较少的抗氧化维生素,同时含有较少的唾液酸增加了其与动脉壁的亲和力,使之更容易导致动脉粥样硬化进展^[8]。根据 LDL 颗粒直径不同可将其分为 A、B、A/B 3 种表型^[14-15]:A 型是由直径≥

25.5 nm 大而轻的 LDL 颗粒为主峰构成(以 LDL1、2 为主),而 B 型是由直径<25.5 nm 小而密的 LDL 颗粒为主峰构成(以 LDL3、4 为主),A/B 型是直径介于两者之间的混合型。低密度脂蛋白表型 B 是评估动脉粥样硬化的指标之一,VAP 技术检测结果准确。AIP 只需要检测 TG 和 HDL-C 后计算得出,简单方便。本研究采用国内先进的 VAP 技术测定低密度脂蛋白表型 B,结果证明低密度脂蛋白表型 B 阳性与 AIP 呈正相关,且 AIP 可预测低密度脂蛋白表型 B 阳性,值得基层医院推广。

本研究发现,3 组间人群低密度脂蛋白表型 B 阳性率之间差异有统计学意义($P<0.05$),低密度脂蛋白表型 B 阳性与 AIP 和 TG 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,从而证实了 AIP 与低密度脂蛋白表型 B 阳性具有良好的相关性,进一步可以推断当出现高 TG 水平合并低 HDL-C 水平时更容易导致低密度脂蛋白表型 B 阳性。

本研究还通过 ROC 曲线分析发现,TG、HDL-C 及 AIP 预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的 AUC 比较,AIP 的 AUC 最大,其次是 TG 和 HDL-C,并且当 AIP 为 0.30 时,预测低密度脂蛋白表型 B 阳性的灵敏度和特异度最高。本研究为非前瞻性研究,中风险组入组人群较少,可能存在选择偏倚。本研究主要纳入的人群为空腹检测血脂人群,得出的结论仅对空腹检测血脂人群有参考意义,但为 AIP 在基层全科心脑血管疾病的控制和预防提供了新思路。

参考文献

[1] ZHAO D,LIU J,WANG M,et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol,2019,16(4):203-212.

[2] ZHANG X,ZHANG X,LI X,et al. Association of metabolic syndrome with atherogenic index of plasma in an urban Chinese population: a 15-year prospective study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2019,29(11):1214-1219.

[3] CAI G,SHI G,XUE S,et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. Medicine (Baltimore),2017,96(37):e8058.

[4] BORÉN J,PACKARD C J,TASKINEN M R. The roles of ApoC-III on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in humans[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020,11:474.

[5] ORMAZABAL V,NAIR S,ELFEKY O,et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17 (1):122.

[6] DURAN E K,ADAY A W,COOK N R,et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol,2020,75(17):2122-2135.

[7] 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.
- [8] IVANOVA E A, MYASOEDOVA V A, MELNICHENKO A A, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 1273042.
- [9] ZHOU K, QIN Z, TIAN J, et al. The atherogenic index of plasma: a powerful and reliable predictor for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Angiology, 2021, 33: 72110.
- [10] FERNÁNDEZ-MACÍAS J C, OCHOA-MARTÍNEZ A C, VA RELASILVA J A, et al. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses[J]. Arch Med Res, 2019, 50(5): 285-294.
- [11] 赵水平.《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》
- 要点与解读[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 827-829.
- [12] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [14] 梁纯子, 朱满, 涂建成. VAP 检测血浆脂蛋白亚组分的新进展及应用分析[J]. 检验医学, 2019, 34(1): 76-81.
- [15] 梁纯子, 朱满, 伍仕敏, 等. VAP+ 技术在高三酰甘油血症患者血浆 LDL-C 和 LDL-P 检测中的应用[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(2): 90-94.
- (收稿日期: 2021-12-10 修回日期: 2022-04-09)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 15. 025

蛋白 C、蛋白 S 在糖尿病肾病早期诊断中的应用*

陈 旭¹, 杨 茜², 李承彬^{1Δ}

1. 长江大学附属荆州医院医学检验部, 湖北荆州 434020; 2. 荆州市荆州区中医医院院感科, 湖北荆州 434020

摘要:目的 探讨蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)用于糖尿病肾病早期诊断的价值。方法 选取荆州市中心医院内分泌科 2019 年 9—12 月糖尿病住院患者 63 例, 其中单纯糖尿病组 33 例, 早期糖尿病肾病组 30 例, 分别检测患者血浆中 PC、PS 活性。结果 早期糖尿病肾病组 PC 活性低于单纯糖尿病组($P < 0.05$), 两组 PS 活性比较差异无统计学意义($P = 0.35$)。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析发现, PC 活性对早期糖尿病肾病具有较好的诊断价值, 灵敏度为 91.7%, 特异度为 70.0%。结论 PC 活性对早期糖尿病肾病具有较高的诊断价值。

关键词:糖尿病肾病; 蛋白 C; 蛋白 S

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)15-2118-03

糖尿病肾病是糖尿病较常见和严重的慢性并发症之一, 是由微血管病变所致的肾小球疾病, 其病理表现复杂, 多为慢性进行性发展, 最终可能发展为肾衰竭, 病死率极高^[1]。糖尿病肾病的早期发现有利于尽早为患者制订合理的治疗方案, 临床意义重大。长期以来, 微量清蛋白尿是评估糖尿病肾病进展的重要指标, 近年来研究表明, 仅基于蛋白尿并不能很好地评估糖尿病肾病的严重程度及进展情况, 且并不是所有发展为肾衰竭的患者都会出现蛋白尿^[2-3]。作为糖尿病肾病检查“金标准”的病理组织活检, 为有创性检查, 有研究发现, 糖尿病肾病的临床表现与肾脏病理之间存在不一致性^[4-5]。因此, 寻找新的用于评估早期糖尿病肾病的生物学指标意义重大。

蛋白 C(PC)是一种依赖维生素 K 的丝氨酸蛋白酶原, 是生理性抗凝系统的重要组成部分, 活化的蛋白 C(APC)在磷脂和钙离子作用下参与凝血因子 V、Ⅷ的灭活^[6]。研究表明, PC 活性的降低, 可导致静脉血

栓、动脉血栓、肺栓塞等血栓性疾病的发生^[7-8]。同样作为依赖维生素 K 的蛋白质, 蛋白 S(PS)由肝细胞合成, 能够增强 PC 的活性, 其活性的下降或缺乏同样能够导致血栓的形成^[9]。目前关于 PC、PS 与糖尿病肾病关系的研究甚少, 本研究通过单纯糖尿病组、早期糖尿病肾病组中 PC、PS 活性的比较, 以探讨其对于糖尿病肾病早期诊断的价值及意义, 为临床评估糖尿病患者病情进展提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9—12 月荆州市中心医院内分泌科住院的 63 例 2 型糖尿病患者, 2 型糖尿病诊断依据为世界卫生组织糖尿病专家委员会(1999 年)提出的诊断标准: 糖尿病症状加空腹血糖(FBG) ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖(RBG) ≥ 11.1 mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。依据糖尿病肾病纳入及排除标准将 63 例 2 型糖尿病患者分为单纯糖尿病组(33 例)和早期糖尿

* 基金项目: 荆州市医疗卫生科技计划项目(2019HC28)。

Δ 通信作者, E-mail: jzlc002@163.com。