

小而密低密度脂蛋白胆固醇在心脑血管系统相关疾病中的意义

王胜奎, 周俊

(上海市黄浦区中西医结合医院检验科, 上海 200010)

摘要: **目的** 探讨小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sd-LDL-C) 检测在 4 种心脑血管系统相关疾病[冠心病、2 型糖尿病 (T2DM)、高血压和脑梗死]中的意义。**方法** 选取单纯高血压患者 50 例、单纯 T2DM 患者 90 例、脑梗死患者 110 例及冠心病患者 129 例, 以体检健康者 104 名作为正常对照组。检测所有对象血糖 (Glu)、载脂蛋白 A1 (apo A1)、载脂蛋白 B (apo B)、载脂蛋白 E (apo E)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、同型半胱氨酸 (Hcy)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、sd-LDL-C。采用 Spearman 相关分析评价 sd-LDL-C 与其他指标的相关性。**结果** 与正常对照组比较, 高血压组 apo B、TC、Glu、sd-LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$); 脑梗死组 TG、Hcy 水平明显升高 ($P < 0.05$), apo A1、apo B、apo E、LDL-C 水平明显降低 ($P < 0.05$); T2DM 组 TC、Glu、TG、Hcy、sd-LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$), apo A1 水平明显降低 ($P < 0.05$); 冠心病组 TC、Glu、TG、Hcy 水平明显升高 ($P < 0.05$), apo A1 水平明显降低 ($P < 0.05$)。在冠心病组中, sd-LDL-C 与 apo A1、apo B、apo E、TC 和 LDL-C 呈正相关 (r 值分别为 0.372、0.316、0.248、0.718、0.316, $P < 0.05$), 与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.218$, $P < 0.05$)。在 T2DM 组中, sd-LDL-C 与 apo A1、apo B、apo E、TC、TG 和 LDL-C 呈正相关 (r 值分别为 0.243、0.779、0.416、0.616、0.614、0.678, $P < 0.05$)。在高血压组中, sd-LDL-C 与 TC、TG 和 LDL-C 呈正相关 (r 值分别为 0.623、0.756、0.699, $P < 0.05$), 与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.355$, $P < 0.05$)。在脑梗死组中, sd-LDL-C 与 apo A1、apo E、TG 呈正相关 (r 值分别为 0.398、0.117、0.271, $P < 0.05$)。**结论** T2DM 及高血压患者血清 sd-LDL-C 水平升高。sd-LDL-C 在心脑血管系统相关疾病中有一定意义。

关键词: 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 血脂; 心脑血管疾病

Role of small and dense low-density lipoprotein cholesterol in cardiovascular and cerebrovascular diseases WANG Shengkui, ZHOU Jun. (Department of Clinical Laboratory, Shanghai Huangpu District Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital, Shanghai 200010, China)

Abstract: Objective To investigate the role of small and dense low-density lipoprotein cholesterol (sd-LDL-C) in 4 kinds of cardiovascular and cerebrovascular diseases [coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension and cerebral stroke]. **Methods** A total of 50 patients with hypertension, 90 patients with T2DM, 129 patients with coronary heart disease and 110 patients with cerebral stroke were enrolled as disease group. Totally, 104 healthy subjects were enrolled as healthy control group. The levels of blood glucose (Glu), apolipoprotein A1 (apo A1), apolipoprotein B (apo B), apolipoprotein E (apo E), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), homocysteine (Hcy), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and sd-LDL-C were determined in disease and control groups. The relationship was evaluated by Spearman correlation analysis. **Results** The apo B, TC, Glu and sd-LDL-C levels in hypertension group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The TG and Hcy levels in cerebral stroke group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the apo A1, apo B, apo E and LDL-C levels were lower ($P < 0.05$). The TC, Glu, TG, Hcy and sd-LDL-C levels in T2DM group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the apo A1 level was lower ($P < 0.05$). The TC, Glu, TG and Hcy levels of

coronary heart disease group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and the apo A1 level was lower than that in control group ($P < 0.05$). The sd-LDL-C level in coronary heart disease group was positively correlated with apo A1, apo B, apo E, TC and LDL-C ($r = 0.372, 0.316, 0.248, 0.718$ and $0.316, P < 0.05$), and it was negatively correlated with HDL-C ($r = -0.218, P < 0.05$). The sd-LDL-C level in T2DM group was positively correlated with apo A1, apo B, apo E, TC, TG and LDL-C ($r = 0.243, 0.779, 0.416, 0.616, 0.614$ and $0.678, P < 0.05$). The sd-LDL-C level in hypertension group was positively correlated with TC, TG and LDL-C ($r = 0.623, 0.756$ and $0.699, P < 0.05$), and it was negatively correlated with HDL-C ($r = -0.355, P < 0.05$). The sd-LDL-C level in cerebral stroke group was positively correlated with apo A1, apo E and TG ($r = 0.398, 0.117$ and $0.271, P < 0.05$). **Conclusions** Sd-LDL-C levels in T2DM and hypertension groups are increased, and the level of sd-LDL-C plays a role in cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: Small and dense low-density lipoprotein cholesterol; Blood lipid; Cardiovascular and cerebrovascular diseases

小而密低密度脂蛋白 (small and dense low-density lipoprotein, sd-LDL) 是一种颗粒较小、密度接近 1.06 g/mL 的脂蛋白颗粒。有研究结果显示, 与传统血脂项目比较, sd-LDL 具有更强的促进血管内皮细胞损伤、机体氧化应激和诱发人体血栓素合成等作用, 与冠状动脉痉挛、心绞痛、急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 及冠状动脉狭窄程度显著相关^[1-2]。小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sd-LDL-C) 水平反映了 sd-LDL 颗粒水平。本研究拟探讨部分心脑血管系统相关疾病[冠心病、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压和脑梗死]患者 sd-LDL-C 水平的变化, 了解其在心脑血管系统相关疾病中的临床意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 2 月—2017 年 4 月上海市黄浦区中西医结合医院收治的单纯高血压患者 50 例, 其中男 28 例、女 22 例, 年龄 (73.62 ± 11.77) 岁, 诊断标准参照世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和国际高血压学会 (the International Society of Hypertension, ISH) 发布的高血压诊断标准; 脑梗死患者 110 例, 其中男 58 例、女 52 例, 年龄 (76.29 ± 15.76) 岁, 均经头颅电子计算机断层扫描和磁共振成像检查确诊; 单纯 T2DM 患者 90 例, 其中男 55 例、女 35 例, 年龄 (75.49 ± 10.82) 岁, 诊断标准参照 WHO 1999 年的糖尿病诊断标准; 冠心病患者 129 例, 其中男 60 例、女 69 例, 年龄

(77.26 ± 13.14) 岁, 诊断符合 2007 年美国心脏病学会和美国心脏学会发布的冠心病诊断标准。所有患者肝、肾功能均正常, 无其他严重器质性疾病, 排除使用调脂类药物或血管紧张素转换酶、血管紧张素受体拮抗剂者。选取同期上海市黄浦区中西医结合医院体检健康者 104 名作为正常对照组, 其中男 53 名、女 51 名, 年龄 (75.00 ± 13.20) 岁。各组年龄、性别差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

采集所有对象空腹 8 h 的肘静脉血 5 mL, $1509 \times g$ 离心 5 min, 分离血清, 在 2 h 内完成相关项目检测。载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) A1、apo B 试剂购自上海申峰生物技术有限公司, apo E、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 试剂购自宁波普瑞柏生物技术股份有限公司, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 试剂购自上海永昶生物科技有限公司, sd-LDL-C 试剂购自北京九强生物技术股份有限公司, 血糖 (glucose, Glu) 试剂购自美国 Beckman-Coulter 公司。检测仪器为 UniCel DxC 800 全自动生化分析仪 (美国 Beckman-Coulter 公司)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。正态性检验采用独立样本 Kolmogorov-Smirnov 检验。呈正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 个组之间比较采用 t

检验；多组间比较采用方差分析，两两比较采用 *q* 检验。呈非正态分布的数据以中位数 (*M*) [四分位数 ($P_{25} \sim P_{75}$)] 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析评价各指标间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压组、脑梗死组、T2DM 组、冠心病组与正常对照组各项指标的比较

与正常对照组比较，高血压组 apo B、TC、Glu、sd-LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$)，其

他各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；脑梗死组 TG、Hcy 水平明显升高 ($P < 0.05$)，apo A1、apo B、apo E、LDL-C 水平明显降低 ($P < 0.05$)，其他各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；T2DM 组 TC、Glu、TG、Hcy、sd-LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$)，apo A1 水平明显降低 ($P < 0.05$)，其他各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；冠心病组 TC、Glu、TG、Hcy 水平明显升高 ($P < 0.05$)，apo A1 水平明显降低 ($P < 0.05$)，其他各项指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 高血压组、脑梗死组、T2DM组、冠心病组与正常对照组各项指标的比较

组别	例数	apo A1 (g/L)	apo B (g/L)	apo E (mg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
高血压组	50	1.24±0.27	1.01±0.27*	46 (36~51)*	4.55±0.43*	1.08 (0.69~1.44)	1.31±0.34
脑梗死组	110	1.04±0.23*	0.84±0.21*	39 (30~45)*	4.42±0.83	1.46 (0.93~1.68)*	1.28±0.39
T2DM组	90	1.15±0.25*	0.92±0.27	41 (35~46)	4.65±1.06*	1.50 (1.13~2.26)*	1.34±0.37
冠心病组	129	1.15±0.25*	0.92±0.28	41 (32~45)	4.65±1.26*	1.50 (0.86~1.61)*	1.34±0.33
正常对照组	104	1.22±0.25	0.93±0.21	46 (25~57)	4.38±0.41	1.03 (0.25~1.78)	1.30±0.34

组别	LDL-C (mmol/L)	sd-LDL-C (mmol/L)	Glu (mmol/L)	Hcy (mol/L)
高血压组	2.63 (2.39~2.96)	0.69 (0.46~1.17)*	7.14 (5.40~7.85)*	15.2 (10.3~16.3)
脑梗死组	2.10 (2.02~2.96)*	0.52 (0.36~0.84)	6.11 (5.00~6.83)	18.8 (12.5~24.1)*
T2DM组	2.73 (2.30~3.46)	0.58 (0.38~1.09)*	6.77 (6.25~10.71)*	17.1 (10.6~15.9)*
冠心病组	2.73 (1.87~3.51)	0.51 (0.31~0.82)	6.76 (4.81~6.52)*	17.1 (13.6~22.9)*
正常对照组	2.73 (2.11~3.34)	0.48 (0.36~0.62)	6.00 (3.40~7.70)	14.12 (7.96~21.12)

注：与正常对照组比较，* $P < 0.05$

2.2 sd-LDL-C 与其他指标的相关性分析

在冠心病组中，sd-LDL-C 与 apo A1、apo B、apo E、TC 和 LDL-C 均呈正相关 (*r* 值分别为 0.372、0.316、0.248、0.718、0.316， $P < 0.05$)，与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.218$ ， $P < 0.05$)，与 TG、Hcy 均无相关性 (*r* 值分别为 -0.158、0.017， $P > 0.05$)。

在 T2DM 组中，sd-LDL-C 与 apo A1、apo B、apo E、TC、TG 和 LDL-C 均呈正相关 (*r* 值分别为 0.243、0.779、0.416、0.616、0.614、0.678， $P < 0.05$)，与 Hcy、HDL-C 均无相关性 (*r* 值分别为 0.416、0.182， $P > 0.05$)。

在高血压组中，sd-LDL-C 与 TC、TG 和 LDL-C 均呈正相关 (*r* 值分别为 0.623、0.756、0.699， $P < 0.05$)，与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.355$ ， $P < 0.05$)，与 apo A1、apo B、apo E 及 Hcy 均无相关性 (*r* 值分别为 0.055、0.188、

-0.022、0.008， $P > 0.05$)。

在脑梗死组中，sd-LDL-C 与 apo A1、apo E、TG 均呈正相关 (*r* 值分别为 0.398、0.117、0.271， $P < 0.05$)，与 apo B、TC、Hcy、HDL-C、LDL-C 均无相关性 (*r* 值分别为 0.104、0.182、0.017、-0.013、0.112， $P > 0.05$)。

3 讨论

有研究结果显示，sd-LDL-C 与冠状动脉痉挛、心绞痛、冠状动脉狭窄等显著相关^[1]。绝经后的女性冠心病患者血清 sd-LDL-C 水平高于男性冠心病患者，且独立于 LDL-C、TG、HDL-C 等指标^[3]。sd-LDL-C 易被氧化，可促进泡沫细胞形成，与冠心病的发生、发展高度相关^[4-5]。本研究结果显示，T2DM 组、高血压组 sd-LDL-C 水平高于正常对照组 ($P < 0.05$)，而冠心病组、脑梗死组 sd-LDL-C 水平与正常对照组比较差异无

统计学意义 ($P>0.05$)。这可能与冠心病及脑梗死患者服用降脂药物的比例较高有关。

大多数糖尿病患者会伴随脂类代谢紊乱, 呈现明显的致动脉粥样硬化特征, 并出现低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 颗粒直径变小, 以sd-LDL为主^[6-7]。取决于胰岛素作用的胰蛋白酶是TG的关键性水解酶。T2DM患者出现胰岛素水平降低或胰岛素抵抗时, 脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性会降低, 导致富含TG的脂蛋白代谢障碍, 使患者体内TG水平升高, 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平降低^[8]。本研究结果显示, T2DM组TG、LDL-C、sd-LDL-C、TC水平均高于正常对照组 ($P<0.05$), 且sd-LDL-C与apo A1、apo B、apo E、TC、TG和LDL-C均呈正相关 (r 值分别为0.243、0.779、0.416、0.616、0.614、0.678, $P<0.05$)。说明T2DM患者存在较明显的脂质代谢紊乱, sd-LDL可用于血脂水平的监测。

高血压患者常伴有血脂代谢紊乱。有研究结果显示, 在TC水平相似的情况下, 高血压患者sd-LDL-C水平会随着TG水平的升高而升高^[9-10]。本研究结果显示, 高血压组TG、LDL-C、sd-LDL-C、apo A1和TC水平与正常对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 且sd-LDL-C与TC、TG和LDL-C均呈正相关 (r 值分别为0.623、0.756、0.699, $P<0.05$), 与HDL-C呈负相关 ($r=-0.355$, $P<0.05$)。

综上所述, 血脂代谢异常是心脑血管相关疾病的主要发病机制, 也是代谢性疾病常见的症状。TC、TG或LDL-C升高是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素之一。HDL-C具有抗动脉粥样硬化的作用, 与冠心病发病呈负相关。sd-LDL-C是与冠心病等心脑血管疾病发生密切相关, 对心脑血管疾病有较好预测能力的指标。sd-LDL-C与其他血脂指标密切相关, 说

明sd-LDL-C可提示脂质代谢紊乱和疾病发生的风险。因此, 联合检测sd-LDL-C及其他血脂指标, 尤其是LDL-C、TG、TC, 可能对心脑血管疾病有较好的提示作用。

参考文献

- [1] 柴晓芮, 丛洪瀛, 任明保. 小而密低密度脂蛋白胆固醇在冠心病患者中的变化及其与冠心病的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20 (6): 589-592.
- [2] MASOUD M, KENGNE A P, ERASMUS R T, et al. Measured versus calculated small dense LDL-cholesterol and cardiometabolic traits in a South African population[J]. Indian J Clin Biochem, 2018, 2018: 1-8.
- [3] 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.
- [4] ZHANG G M, BAI S M, ZHANG G M, et al. A novel method for estimating low-density lipoprotein (LDL) levels: total cholesterol and non-high-density lipoprotein (HDL) can be used to predict abnormal LDL level in an apparently healthy population[J]. Med Sci Monit, 24: 1688-1692.
- [5] CORESH J, KWITROVICH P O Jr. Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: a clear association with uncertain implications[J]. JAMA, 1996, 276 (11): 914-915.
- [6] MOORADIAN A D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2009, 5 (3): 150-159.
- [7] KRAUSS R M. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27 (6): 1496-1504.
- [8] 王学美. 2型糖尿病血脂异常的治疗进展[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14 (4): 359-364.
- [9] 孙宁玲, 王及华, 陈琦玲. 高血压合并糖尿病患者甘油三酯与小而密低密度脂蛋白的变化及洛伐他汀的干预作用[J]. 中国循环杂志, 2002, 17 (5): 364-366.
- [10] 闻华, 张润玲. 小而密低密度脂蛋白胆固醇临床检测应用的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24 (12): 1440-1442.

(收稿日期: 2018-07-03)

(本文编辑: 龚晓霖)