

老年冠心病合并 2 型糖尿病病人血清脂蛋白残粒胆固醇、HDL 颗粒及 ApoCⅢ 与冠状动脉病变的关系



赵修振,武德梅,方 军

摘要:目的 探讨血清脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)、高密度脂蛋白(HDL)颗粒及载脂蛋白 CⅢ(ApoCⅢ)与老年冠心病合并 2 型糖尿病(T2DM)病人冠状动脉病变的关系。方法 选取我院 2018 年 4 月—2019 年 4 月收治的 140 例老年冠心病病人,根据是否合并 T2DM 分为 T2DM 组(78 例)与 N-T2DM 组(62 例),测定血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ 水平,并检查冠状动脉病变支数,使用 Gensini 积分判断冠状动脉病变程度,比较 T2DM 组与 N-T2DM 组和不同冠状动脉病变支数组血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ 水平及 Gensini 积分。采用 Pearson 相关性分析法分析血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ 与 Gensini 积分的相关性,多元线性回归分析法分析 Gensini 积分的影响因素。结果 T2DM 组 ApoCⅢ 水平、Gensini 积分及 3 支病变发生率明显高于 N-T2DM 组,HDL 颗粒及单支病变发生率明显小于 N-T2DM 组($P < 0.05$);随着冠状动脉病变支数的增加,血清 RLP-C、ApoCⅢ 水平及 Gensini 积分明显升高($P < 0.05$),HDL 颗粒明显变小($P < 0.05$);Pearson 相关性分析结果显示,血清 RLP-C 和 ApoCⅢ 水平与 Gensini 积分呈正相关,HDL 颗粒与 Gensini 积分呈负相关($P < 0.05$);RLP-C、ApoCⅢ 水平高为 Gensini 积分的独立危险因素,HDL 颗粒大为 Gensini 积分的保护因素。结论 老年冠心病合并 T2DM 病人血清 RLP-C 和 ApoCⅢ 水平明显升高,HDL 颗粒变小,与冠状动脉病变程度有密切关系,早期进行干预可延缓冠状动脉病变程度。

关键词:冠心病;2 型糖尿病;冠状动脉病变;脂蛋白残粒胆固醇;高密度脂蛋白颗粒;载脂蛋白 CⅢ;相关性

doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2022.02.024

糖尿病(diabetes mellitus, DM)为内分泌科常见疾病,据统计显示,2020 年全球共有 4.25 亿糖尿病病人,仅我国就有 1.14 亿人,患病率高达 10.9%。邹甜甜等^[1]研究显示,异常的糖代谢可显著提升患心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的风险,大血管病变为糖尿病的主要并发症,当侵犯至冠状动脉时则会引起冠心病(coronary heart disease, CHD),与二者共同具备炎症反应激活、脂代谢异常等有关。但调查显示,部分冠心病合并 2 型糖尿病(T2DM)病人并没有明显的冠状动脉病变症状,降低了早期确诊率^[2],因此,寻找可早期预测病人冠状动脉病变的生物学标志物具有重要意义。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)是富含三酰甘油酯蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)代谢限速酶,能结合内皮细胞表面糖化磷脂酰肌醇(glycosylated phosphatidylinositol, GPI)锚定的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL),水解其中的三酰甘油(triglycerides, TG),形成富含固醇脂的脂蛋白残粒胆固醇(residual lipoprotein cholesterol, RLP-C),是引起动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的主要原因。Khetarpal 等^[3]研究发现,冠心病病人 TRL 清除明显受到抑制,RLP-C 及冠心病风险明显增

加。HDL 颗粒为多种不同成分组成的异质颗粒,不同亚组分特征构成具备不同功能,研究发现,较大 HDL 颗粒有较强的抗 AS 作用^[4],预示 HDL 颗粒也可作为预测冠心病的指标。载脂蛋白 CⅢ(apolipoprotein CⅢ, ApoCⅢ)主要由小肠和肝脏分泌,多存在 HDL 和 TRL 表面,是一种糖蛋白^[5]。有研究证实,随着妊娠期糖尿病严重程度的降低,ApoCⅢ 水平也随之降低^[6]。本研究旨在探讨血清 RLP-C、HDL 颗粒及 ApoCⅢ 与老年冠心病合并 T2DM 病人冠状动脉病变的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院 2018 年 4 月—2019 年 4 月收治的 140 例老年冠心病病人,均经冠状动脉造影检查(coronary angiography, CAG)确诊,根据是否合并 T2DM 分为两组,合并 T2DM 者纳入 T2DM 组(78 例),其中,男 48 例,女 30 例;年龄 60~82(66.87±5.12)岁;体质指数(BMI)20~31(24.04±3.25) kg/m²;未合并 T2DM 者纳入 N-T2DM 组(62 例),其中,男 39 例,女 23 例;年龄 60~83(66.72±5.28)岁;BMI 20~30(24.11±3.38) kg/m²。两组病人一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①冠心病符合《内科学》第 7 版^[6]中诊断标准,T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[7]中诊断标准;②年龄≥60 岁;③病人及家属均对本研究知情;④无炎症反应性肠病;⑤近 2 周内无急性呼吸系统感染病史;⑥无慢性肺疾病史。排除标准:①血压疾病者;②肝肾功能障碍者;③合并肿瘤者;④近期使用激素等影响血糖药物者;⑤既往冠状动脉搭桥史、冠状动脉介入史者。本研究经我院伦

基金项目 廊坊市科技支撑计划项目(No.2019013014)

作者单位 河北中石油中心医院(河北廊坊 065000),E-mail:yeah16312666@163.com

引用信息 赵修振,武德梅,方军.老年冠心病合并 2 型糖尿病病人血清脂蛋白残粒胆固醇、HDL 颗粒及 ApoCⅢ 与冠状动脉病变的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(2):298-301.

理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 采集所有病人 5 mL 清晨空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,选择全自动生化分析仪(迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BS-380),采用免疫层析法检测糖化血红蛋白(HbA1c),试剂盒由武汉明德生物科技股份有限公司提供;采用免疫比浊法检测 ApoCⅢ水平,试剂盒由上海钰博生物科技股份有限公司提供;采用酶联免疫法检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、肌酸激酶(creatin kinase,CK)、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)、载脂蛋白 A1(ApoA1)水平,试剂盒均由上海通蔚试剂有限公司提供,RLP-C=TC-(HDL-C+LDL-C);根据 Mazer 等^[8]制定的比值法代替 HDL 颗粒相对大小,HDL 颗粒=HDL-C/ApoA1,所有操作严格按照仪器和试剂盒说明书进行。采用欧姆龙血压测量仪测量舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、收缩压(systolic blood pressure,SBP)。

1.2.2 结果评判 由心内科导管室专业医师根据《经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)》^[9]进行 CAG,由 2 名高职称医生解读造影结果。CAG 显示回旋支、左前降支、右冠状动脉、左冠状动脉主干中任一支狭窄直径≥50%则表示存在血管病变,并根据累及血管支数记录为单支病变与多支病变。冠状动脉病变程度:采用

Gensini 积分评定,定量评定各血管狭窄程度,狭窄 100%计 32 分,狭窄 91%~99%计 16 分,狭窄 76%~90%计 8 分,狭窄 51%~75%计 4 分,狭窄 26%~50%计 2 分,狭窄≤25%计 1 分,不同节段冠状动脉乘以相应系数:右冠状动脉后降支和远段、中段、近段各×1.0;左回旋支后侧支×0.5、后降支和远段各×1.0、近段×2.5;第二对角支×0.5、第一对角支×1.0;左前降支远段×1.0、中段×1.5、近段×2.5;左主干×5.0;最终得分为各分支得分之和。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。定性资料以例数、百分比(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;定量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布的定量资料采用 *t* 检验,偏态分布的定量资料采用秩和检验;血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ与 Gensini 积分的相关性采用 Pearson 相关性分析;多元线性回归分析 Gensini 积分的影响因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组与 N-T2DM 组临床资料比较 T2DM 组 FBG、HbA1c、TG、CK、LDL-C、RLP-C、ApoCⅢ水平、Gensini 积分及 3 支病变发生率明显高于 N-T2DM 组,HDL-C 水平、HDL 颗粒及单支病变发生率明显小于 N-T2DM 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);两组收缩压、舒张压、TC 水平及冠状动脉病变支数比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。详见表 1。

表 1 T2DM 组与 N-T2DM 组临床资料比较

项目	T2DM 组(<i>n</i> = 78)	N-T2DM 组(<i>n</i> = 62)	<i>P</i>
FBG(mmol/L)	9.78±2.57	7.98±1.27	<0.05
HbA1c(%)	8.51±1.54	6.53±0.82	<0.05
收缩压(mmHg)	145.68±10.82	142.85±9.24	>0.05
舒张压(mmHg)	85.34±9.76	83.01±8.29	>0.05
TC(mmol/L)	4.15±0.33	4.08±0.58	>0.05
TG(mmol/L)	2.91±1.06	1.78±0.57	<0.05
CK(U/L)	79.22±27.52	65.25±21.48	<0.05
HDL-C(mmol/L)	0.73±0.25	0.97±0.42	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.63±0.45	2.35±0.35	<0.05
RLP-C(mmol/L)	0.95±0.25	0.77±0.28	<0.05
HDL 颗粒	0.85±0.06	0.88±0.10	<0.05
ApoCⅢ(mg/L)	145.92±12.63	133.58±10.52	<0.05
Gensini 积分(分)	65.20±41.62	43.57±36.47	<0.05
冠状动脉病变支数[例(%)]	单支病变	12(15.38)	20(32.26)
	双支病变	20(25.64)	19(30.65)
	3 支病变	46(58.97)	23(37.10)

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 不同冠状动脉病变支数组血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ、Gensini 积分比较 随着冠状动脉病变支数的增加,血清 RLP-C、ApoCⅢ水平及 Gensini 积分

呈升高趋势,HDL 颗粒呈变小趋势,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。详见表 2。

表 2 不同冠状动脉病变支数组血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ、Gensini 积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RLP-C(mmol/L)	HDL 颗粒	ApoCⅢ (mg/L)	Gensini 积分(分)
单支病变组	32	0.76±0.12	0.90±0.14	130.43±11.08	18.46±10.45
双支病变组	39	0.82±0.14	0.85±0.06	135.54±11.52	46.57±24.42 ^①
3支病变组	69	0.96±0.28 ^{①②}	0.83±0.05 ^①	146.20±12.37 ^{①②}	64.28±38.23 ^{①②}
F 值		10.923	8.032	20.553	25.224
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与单支病变组比较,① $P < 0.05$;与双支病变组比较,② $P < 0.05$ 。

2.3 血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ 与 Gensini 积分的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,血清 RLP-C 和 ApoCⅢ 水平与 Gensini 积分呈正相关,HDL 颗粒与

Gensini 积分呈负相关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见图 1。

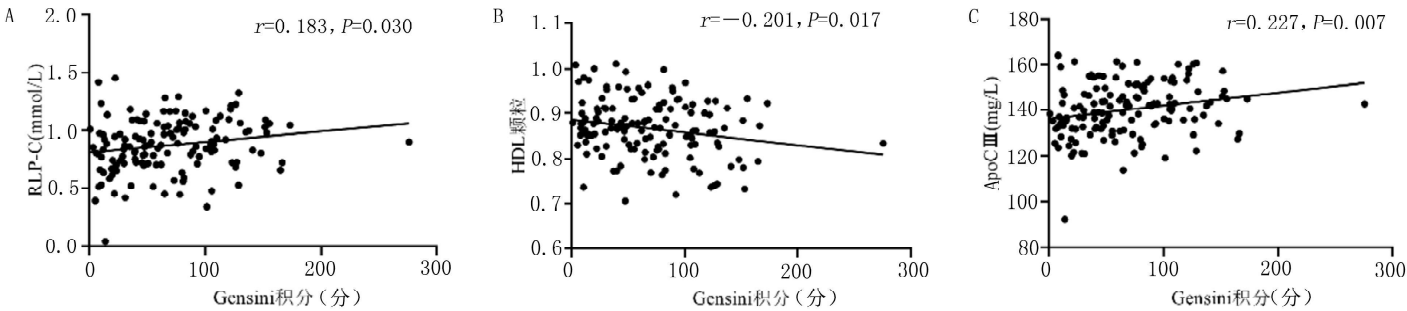


图 1 血清 RLP-C、HDL 颗粒、ApoCⅢ 与 Gensini 积分的相关性
(A: RLP-C; B: HDL 颗粒; C: ApoCⅢ)

2.4 多元线性回归分析 Gensini 积分的影响因素

多元线性回归分析显示,CK、TG、RLP-C、ApoCⅢ 水平高为 Gensini 积分的独立危险因素,HDL 颗粒大为 Gensini 积分的保护因素。详见表 3。

表 3 Gensini 积分影响因素的多元线性回归分析

变量	偏回归系数	标准误差	标准化偏回归系数	t 值	P
常数项	-20.343	7.422		-2.715	0.008
CK	0.802	0.364	0.187	2.203	0.023
TG	0.448	0.179	0.206	2.512	0.017
RLP-C	4.204	0.537	0.363	7.852	<0.001
HDL 颗粒	-3.362	0.705	-0.207	-4.454	<0.001
ApoCⅢ	3.452	0.511	0.228	5.784	<0.001

3 讨论

冠心病是一种以脂代谢紊乱为特征的慢性炎症疾病,《2019 中国卫生健康统计年鉴》显示,1990 年—2017 年我国城乡居民心血管疾病患病率和死亡率逐年上升^[10]。既往大量研究认为,冠心病是因多种致病因素引起 AS 导致,其中,脂代谢异常是其发生和发展中主要靶点。脂质为人体重要物质,可参与胰岛素调节及分泌等代谢过程,随着研究的深入,越来越多的研究证实,其与血栓形成及斑块形成、破裂等有密切关系。与冠心病一样,随着人们生活水平的提升,人口老龄化的加剧,近年来 T2DM 发生率也逐年上升,据 2017

年国际糖尿病联合会数据显示,2015 年全球 20~79 岁人群中,约有 4.15 亿 T2DM 病人,其中还有 3.18 亿人为 T2DM 高危人群,我国 > 60 岁人群患病率高达 20%^[11]。冠心病与 T2DM 具有相似的病理基础,主要体现在炎症反应及脂质代谢上升方面,T2DM 若血糖控制较差,则会增加冠心病发生率,可能与蛋白经糖基化修饰为高级糖基化终末产物 (higher glycosylation end products, AGEs) 有关,AGEs 沉积导致的链式反应会引起糖尿病病人发生 AS 及血管病变^[12]。

在 LPL 的作用下,血液循环中极低密度脂蛋白和乳糜微粒可交换脂质成分,去除大量 TC、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB) 及磷脂,逐渐变为小且密并富含载脂蛋白 E (ApoE) 和胆固醇酯的颗粒,即血清脂蛋白残粒 (RLP)。大量研究表明,RLP 与 AS 发生和发展有密切关系,为冠心病的独立影响因素^[13]。本研究结果也显示,T2DM 组血清 RLP-C 水平明显高于 N-T2DM 组,不同冠状动脉病变支数病人血清 RLP-C 水平比较差异有统计学意义,血清 RLP-C 水平与 Gensini 积分呈正相关,提示高浓度 RLP-C 与冠心病合并 T2DM 有密切关系。多元线性回归分析进一步确定 RLP-C 水平高为 Gensini 积分的独立危险因素。目前有关 RLP-C 促进冠状动脉病变的机制尚不清楚,可能与以下途径有关:①增加小而密低密度脂蛋白颗粒数量,降

低 HDL-C 水平,损伤内皮功能;②上调内皮细胞表达的组织因子、血管细胞黏附分子-1、细胞黏附分子-1,促进血栓形成;③RLP 通过血管内皮屏障,进入动脉壁,被平滑肌和巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,引起动脉硬化^[14]。HDL 可包括 HDL-2、HDL-3、pre β 1-HDL、pre β 2-HDL 等不同成熟状态和颗粒大小成分,研究认为,高 HDL 能促进高胆固醇逆转运效率提升,达到抗 AS 作用^[15]。但林立龙等^[16]研究显示,单纯的 HDL-C 浓度升高并不能延缓 AS 进程,HDL 作为一种不均质、构成复杂的颗粒,其保护心血管的关键可能与其蛋白脂质构成、大小、密度及颗粒功能有关。Mazer 等^[8]研究通过 HDL-C/ApoA1 比值代替 HDL 颗粒相对大小,相比常规 HDL-C 更能反映 HDL 颗粒的胆固醇负荷、密度、大小。有研究发现,T2DM 病人 HDL 颗粒变小与大小动脉并发症和胰岛 β 细胞残存功能降低有关^[17]。本研究结果显示,T2DM 组血清 HDL 颗粒明显小于 N-T2DM 组($P < 0.05$),不同冠状动脉病变支数组血清 HDL 颗粒比较差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 HDL 颗粒与 Gensini 积分呈负相关,提示 HDL 颗粒与冠心病合并 T2DM 有密切关系,HDL 颗粒较大具有降低冠状动脉病变的作用。Hammadah 等^[18]研究显示,小颗粒 HDL 中对氧磷酶-1(paraoxonase, PON1)活性明显降低,因此,随着 HDL 颗粒的增加,会提升 PON1 活性,对抗氧化,调节巨噬细胞吞噬能力,降低 AS 发生。多元线性回归分析进一步确定 RLP-C 水平高为 Gensini 积分的保护因素。ApoC III 是一种糖蛋白,由 79 个氨基酸组成,可通过抑制 LPL 活性引起高三酰甘油血症(hypertriglyceridemia, HTG),大量报道了其 T2DM 的相关性。研究显示,T2DM 病人血糖控制良好者 ApoC III 水平明显低于血糖控制欠佳者,而经过短期的反义寡核苷酸药物(antisense oligonucleotide drugs, ASO)治疗后,病人 ApoC III 水平明显降低,同时糖尿病综合指标也得到了改善,而随着 ApoC III 基因过表达,会引起 HTG、TRL 蓄积及 AS^[19]。高艺等^[20]研究显示,ApoC III 可通过提升内质网应激、动脉壁氧化应激及整体氧化应激水平促进 AS 形成。本研究结果显示,T2DM 组血清 ApoC III 水平明显高于 N-T2DM 组,不同冠状动脉病变支数组血清 ApoC III 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 ApoC III 水平与 Gensini 积分呈正相关,提示高 ApoC III 水平与冠心病合并 T2DM 有密切关系,多元线性回归分析进一步确定 ApoC III 水平高为 Gensini 积分的危险因素。

综上所述,老年冠心病合并 T2DM 病人血清 RLP-C 和 ApoC III 水平明显提升,HDL 颗粒变小,与冠状动脉

病变程度有密切关系,早期进行干预可延缓冠状动脉病变程度。

参考文献:

- [1] 邹甜甜,费安兴,高淑珍,等.老年糖尿病合并冠心病病人 MMP-9、D-D、Fib 水平变化及临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(18):2682-2685.
- [2] 于华,陈金平,吴咏静,等.2 型糖尿病合并冠心病患者 PCT、hs-CRP 及血脂水平与冠状动脉病变的相关性研究[J].临床误诊误治,2019,32(6):62-66.
- [3] KHETARPAL S A,ZENG X M,MILLAR J S,et al. A human ApoC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate ApoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels[J].Nature Medicine,2017,23(9):1086-1094.
- [4] KHINE H W,TEIBER J F,HALEY R W,et al. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: observations from the Dallas heart study[J].Atherosclerosis,2017,263:156-162.
- [5] 成丽岚,成叶利,马爱江,等.OXLDL、TGF- β 2、APN、瘦素及 ApoC III 与妊娠合并糖尿病的相关性研究[J].中国医药导报,2018,15(12):73-77.
- [6] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:5.
- [7] 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):34-86.
- [8] MAZER N A,GIULIANINI F,PAYNTER N P,et al. A comparison of the theoretical relationship between HDL size and the ratio of HDL cholesterol to apolipoprotein A- I with experimental results from the women's health study[J].Clinical Chemistry,2013,59(6):949-958.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)[J].中华心血管病杂志,2009,37(1):4-25.
- [10] 国家卫生健康委员会.2019 中国卫生健康统计年鉴[M].北京:中国协和医科大学出版社,2019:1.
- [11] CARRACHER A M,MARATHE P H,CLOSE K L. International diabetes federation 2017[J].Journal of Diabetes,2018,10(5):353-356.
- [12] 王俊莹,靳春荣,牛涛,等.脂餐负荷前后 AGEs 和 DHEAS 变化及其与动脉硬化关系的实验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):69-70.
- [13] BURKE A C,TELFORD D E,SUTHERLAND B G,et al. Bempedoic acid lowers low-density lipoprotein cholesterol and attenuates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient (LDLR+/- and LDLR-/-) Yucatan miniature pigs[J].Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,2018,38(5):1178-1190.
- [14] 李璐,郭杨志,杨惠民,等.调脂通脉颗粒对 ApoE 基因敲除小鼠血脂、RLP-C、sICAM-1、sVCAM-1 的影响[J].北京中医药大学学报,2018,41(3):210-215.
- [15] 滕胜男,杨军.高密度脂蛋白促胆固醇逆转作用与冠心病发病的关系[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2017,5(23):20-22.
- [16] 林立龙,马煜盛,林子祥,等.高密度脂蛋白颗粒、C 反应蛋白在冠心病合并 2 型糖尿病人群中的临床意义[J].实用医学杂志,2019,35(12):1920-1925.
- [17] YANG L Y,YU C G,WANG X H,et al. Angiopietin-like protein 4 is a high-density lipoprotein(HDL) component for HDL metabolism and function in nondiabetic participants and type-2 diabetic patients [J].Journal of the American Heart Association,2017,6(6):1-15.
- [18] HAMMADAH M,KALOGEROPOULOS A P,GEORGIOPOULOU V V, et al. High-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 activity for prediction of adverse outcomes in outpatients with chronic heart failure[J].European Journal of Heart Failure,2017,19(6):748-755.
- [19] 蔺建娟,刘红燕,张振岳.TGF- β 2、TGF β R II、载脂蛋白 C III、脂联素及瘦素在妊娠糖尿病患者中的表达水平[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(8):78-81.
- [20] 高艺,陈清光,阿布都卡地尔·阿不都拉,等.ApoC III 对动脉粥样硬化的影响及可能机制[J].中国老年学杂志,2018,38(9):2181-2183.

(收稿日期:2020-09-10)

(本文编辑 王丽)