

非 HDLC/HDLC 与 2 型糖尿病患者早期颈动脉斑块的相关性

潘清蓉, 郑央央, 范 慧, 孙小蒙, 王 广, 徐 援

(首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科, 北京市 100020)

[关键词] 非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇; 糖尿病; 颈动脉斑块

[摘要] **目的** 评价非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(非 HDLC/HDLC)等血脂指标与 2 型糖尿病患者早期颈动脉斑块发生的相关性。**方法** 回顾性分析 1021 例无心脑血管疾病病史的 2 型糖尿病患者。B 超判断颈动脉斑块及测量斑块面积。比较颈动脉斑块组与无斑块组的基本资料、糖尿病病程、糖化血红蛋白、非 HDLC/HDLC 等血脂比值指标。分析不同血脂指标与颈动脉斑块的相关性。受试者作业特征曲线(ROC)分析非 HDLC/HDLC 等血脂指标对颈动脉斑块的预测价值。在斑块组,评价非 HDLC/HDLC 等血脂指标与斑块面积的相关性。**结果** 斑块组男性比率、年龄、糖尿病病程、收缩压、非 HDLC、非 HDL/HDLC、总胆固醇(TC)/HDLC 和 LDLC/HDLC 显著高于无斑块组,但斑块组的 HDLC 水平显著低于无斑块组,上述差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析示调整混杂因素后非 HDLC 水平、非 HDLC/HDLC、TC / HDLC 和 LDLC/HDLC 分别是颈动脉斑块的独立危险因素($P < 0.05$)。LDLC 水平在调整混杂因素后与颈动脉斑块无相关性。将非 HDLC/HDLC 与其他血脂指标的 ROC 曲线下面积进行比较:非 HDLC/HDLC 高于 LDLC/HDLC、TC/HDLC,但差异接近有统计学意义(P 值分别为 0.052 和 0.058)。非 HDLC/HDLC 显著高于非 HDLC 和 LDLC(P 均 < 0.001)。在斑块组,多元回归分析显示非 HDLC/HDLC 和 LDLC/HDLC 是斑块面积的独立影响因子($P < 0.05$),而非 HDLC 和 TC/HDLC 在调整混杂因素后与斑块面积无相关性。**结论** 非 HDLC/HDLC 是评估 2 型糖尿病患者早期颈动脉斑块的良好血脂指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Non-HDLC/HDLC Is Associated with Early Carotid Artery Plaque in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

PAN Qing-Rong, ZHENG Yang-Yang, FAN Hui, SUN Xiao-Meng, WANG Guang, and XU Yuan

(Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[KEY WORDS] Non-high Density Lipoprotein Cholesterol/High Density Lipoprotein Cholesterol; Diabetes; Carotid Plaque

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relation between non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDLC)/HDLC and early carotid plaque in type 2 diabetes patients. **Methods** 1021 type 2 diabetes patients without history of cardiovascular disease were retrospectively analyzed. Carotid plaque and plaque area were measured by B ultrasound. The general data, duration of diabetes, glycosylated hemoglobin, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), HDLC, non-HDLC and the lipid ratios were compared in the group with carotid plaques and without plaques. The relation between serum lipid parameters and carotid artery plaque was analysed. The prediction power of the lipid parameters on carotid artery plaque were analysed by receiver operating characteristic curve (ROC). In the group with carotid plaques, the correlation of the lipid parameters and plaque area were analyzed. **Results** The male ratio, age, duration of diabetes, systolic blood pressure, non-HDLC levels, non-HDL/HDLC, total cholesterol(TC)/HDLC and LDLC/HDLC were significantly higher in the group with plaques than the group without plaques. However, the HDLC level was significantly lower in the group with plaques than the group without plaques. The difference of the above was statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that non-HDLC levels, non-HDLC/HDLC, TC/HDLC and LDLC/HDLC were independent risk factors for carotid plaque ($P < 0.05$). There were no correlation between LDLC levels and carotid pla-

[收稿日期] 2013-02-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81100587)

[作者简介] 潘清蓉,博士,主治医师,E-mail 为 panqingrongcn@163.com。范慧,硕士,副主任医师,E-mail 为 newmoon163@163.com。通讯作者徐援,主任医师,E-mail 为 xuyuan3200@sina.com。

ques after adjustment for confounding factors. The area under ROC curve of non-HDLc/HDLc and other lipid parameters were compared; non-HDLc/HDLc was higher than that of LDLc/HDLc, TC/HDLc, but the difference was close to statistical significance ($P=0.052$ and 0.058). Non-HDLc/HDLc was significantly higher than that of HDLc and LDLc ($P<0.001$). In the group with plaques, multiple regression analysis showed non-HDLc/HDLc and LDLc/HDLc were the independent impact factors ($P<0.05$) for plaque area. Non-HDLc and TC/HDLc were in no correlation with plaque area after adjusting for confoundings. **Conclusion** Non-HDLc/HDLc is a useful lipid parameter to assess the risk of early carotid plaque and plaque area in type 2 diabetes.

2 型糖尿病患者是心脑血管疾病危险因素高聚集人群。血脂代谢异常是 2 型糖尿病患者常伴的多项心脑血管疾病危险因素之一^[1,2]。低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLc) 升高作为心脑血管疾病的危险因素积累了最多循证医学证据。美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告 (NCEP ATP III)^[3] 和美国糖尿病协会指南^[4] 及欧洲血脂异常管理指南^[5] 均建议糖尿病患者应将 LDLc 水平控制在 <2.6 mmol/L, 作为血脂控制的首要目标。NCEP ATP III 和欧洲血脂异常管理指南建议糖尿病患者应该将非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDLc) 的水平控制在 <3.3 mmol/L 作为次要治疗标准。越来越多的研究表明非 HDLc 与 LDLc 相比是更好的心血管疾病预测指标^[6,7]。近年的研究表明血脂比值 [非 HDLc/HDLc, 总胆固醇 (total cholesterol, TC)/HDLc, LDLc/HDLc] 具有良好的心血管疾病预测能力^[8,9]。但是非 HDLc、血脂比值与 2 型糖尿病患者早期动脉粥样硬化关系的报道较少, 非 HDLc/HDLc 与颈动脉粥样硬化的相关性未见报道。本研究旨在探讨非 HDLc/HDLc (与其他血脂指标比较) 与无心血管疾病病史的 2 型糖尿病患者颈动脉斑块发生及其面积的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2011 年 1 月~2012 年 3 月在北京朝阳医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者。排除冠心病、脑血管疾病史患者及使用过降血脂药物 (包括他汀类或贝特类降脂药) 的患者。共筛选 1538 例患者, 其中 1021 例符合标准。

1.2 病史及临床数据采集

记录糖尿病病程、有无冠心病史、是否吸烟、降血压及降血脂药物使用情况, 是否使用口服降糖药或胰岛素。测量身高、体重、血压, 计算体质指数 (body mass index, BMI)。

1.3 生物化学指标测定

所有实验对象空腹 8~12 h, 糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 采用高压液相层吸法测定, 全自动生化分析仪测定甘油三酯 (triglyceride, TG)、TC、HDLc、LDLc。非 HDLc = TC - HDLc。

1.4 颈动脉粥样硬化斑块检测

采用美国 Acuson-9 型彩色超声仪, 自锁骨上切迹至下颌角处颈动脉全程, 首先纵向扫查, 依次检查颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉, 再横切颈总动脉至颈内、颈外动脉分叉上方。判断有无颈动脉斑块及测量斑块面积。颈动脉斑块诊断标准: 突出于内膜表面 ≥ 1.5 mm 的单发或多发病变。如为多发病变, 计算病变面积总和作为颈动脉斑块面积。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 和 Medcalc 12.1.1 统计分析软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用双侧 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验; 血脂指标与颈动脉斑块的相关性采用 Logistic 回归分析。受试者作业特征曲线 (ROC) 分析血脂指标对颈动脉斑块的预测价值。血脂指标与颈动脉粥样硬化斑块面积的相关性采用逐步多元回归分析。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血脂指标与颈动脉斑块的相关性

在 1021 例研究对象中, 450 例患者有动脉粥样硬化斑块 (颈动脉斑块检出率 44.07%)。斑块组男性比率、年龄、糖尿病病程、收缩压、非 HDLc 水平、非 HDLc/HDLc、TC/HDLc 和 LDLc/HDLc 显著高于无斑块组, 但斑块组的 HDLc 水平显著低于无斑块组。BMI、HbA1c、肌酐、TC、TG 和 LDLc 水平两组间差异无显著性 (表 1)。以颈动脉斑块为应变量, LDLc、非 HDLc、非 HDLc/HDLc、LDLc/HDLc、TC/HDLc 和其他 5 项非血脂候选指标 (性别、年龄、糖尿病病程、吸烟状态和收缩压) 作为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示非 HDLc 水平、非 HDLc/HDLc、TC/HDLc 和 LDLc/HDLc 分别在调

整性别、年龄、糖尿病病程、吸烟状况和收缩压后与颈动脉斑块显著相关,LDLC 水平在调整混杂因素后与颈动脉斑块相关无显著性(表 2)。

表 1. 斑块组与无斑块组一般资料及实验室指标比较

Table 1. Comparison of general information and laboratory parameters between the groups with plaque and without plaque

资料	无斑块组 (n = 571)	斑块组 (n = 450)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
男/女(例)	308/263	276/174	5.32	0.020
年龄(岁)	48.68 ± 12.75	61.22 ± 10.72	16.72	<0.001
糖尿病病程(年)	5.80 ± 6.28	9.44 ± 10.25	6.98	<0.001
吸烟(例)	227(39.75%)	204(45.33%)	2.97	0.081
BMI(kg/m ²)	25.64 ± 4.30	26.05 ± 3.89	1.58	0.120
收缩压(mmHg)	124.24 ± 14.08	131.62 ± 15.55	7.94	<0.001
HbA1c	8.91% ± 2.18%	9.07% ± 2.45%	1.10	0.271
肌酐(μmol/L)	66.18 ± 26.35	68.89 ± 18.15	1.86	0.068
TC(mmol/L)	4.74 ± 1.19	4.87 ± 1.16	1.19	0.083
HDLC(mmol/L)	1.33 ± 0.58	1.25 ± 0.36	2.56	0.010
LDLC(mmol/L)	2.91 ± 0.87	2.93 ± 0.87	1.86	0.063
TG(mmol/L)	2.17 ± 1.83	2.36 ± 1.59	1.74	0.082
非 HDLC(mmol/L)	3.41 ± 1.16	3.62 ± 1.15	3.02	0.004
非 HDLC/HDLC	3.01 ± 1.44	3.30 ± 2.52	3.03	0.003
TC/HDLC	4.01 ± 1.43	4.30 ± 2.52	2.32	0.021
LDLC/HDLC	2.46 ± 0.95	2.57 ± 1.2	2.68	0.008

表 2. 不同血脂指标与颈动脉斑块相关性的 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis of the relation between serum lipid parameters and carotid artery plaque

自变量	b	Wald 值	OR 值	<i>P</i> 值
LDLC	0.06	3.01	1.02	0.072
非 HDLC	0.13	3.83	1.08	0.041
非 HDLC/HDLC	0.15	9.72	1.34	<0.001
LDLC/HDLC	0.19	11.31	1.41	<0.001
TC/HDLC	0.12	5.19	1.28	<0.001

2.2 血脂指标对颈动脉斑块的预测能力

以颈动脉斑块作为状态变量,各血脂指标作为检验变量,对其作 ROC 曲线分析,5 条 ROC 曲线下面积(AUC)分别为:非 HDLC/HDLC 为 0.702(95% CI: 0.660 ~ 0.730, *P* < 0.001), LDLC/HDLC 为 0.658(95% CI: 0.662 ~ 0.695, *P* < 0.001), TC/HDLC 为 0.656(95% CI: 0.616 ~ 0.690, *P* < 0.001),非 HDLC 为 0.597(95% CI:0.560 ~ 0.635, *P* <0.001),LDLC 为 0.558(95% CI:0.519 ~ 0.596, *P* <0.001),与参考值 0.5 相比,差异均有统计学意

义(图 1)。将非 HDLC/HDLC 与其他血脂指标的 AUC 进行比较,表明非 HDLC/HDLC 高于 LDLC/HDLC、TC/HDLC,差异接近有统计学意义(*P* 值分别为 0.052 和 0.058);非 HDLC/HDLC 显著高于非 HDLC 和 LDLC(*P* 均 <0.001)。

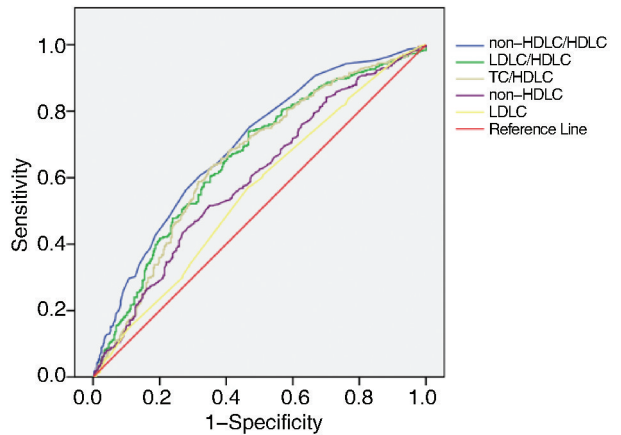


图 1. 非 HDLC/HDLC、LDLC/HDLC、TC/HDLC、非 HDLC 和 LDLC 的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of non-HDLC/HDLC, LDLC/HDLC, TC/HDLC, non-HDLC and LDLC

2.3 不同血脂指标与颈动脉斑块面积的相关性

以非 HDLC、非 HDLC/HDLC、LDLC/HDLC、TC/HDLC 和其他 5 项非血脂候选指标(性别、年龄、糖尿病病程、吸烟状态和收缩压)为自变量,颈动脉斑块为应变量,进行多元逐步回归分析,发现非 HDL/HDLC 和 LDLC/HDLC 在调整性别、年龄、糖尿病病程、吸烟状况和收缩压后是颈动脉粥样硬化斑块面积的独立影响因素,但非 HDLC 水平和 TC/HDLC 在调整各混杂因素后与颈动脉斑块面积的相关无显著性(表 3)。

表 3. 颈动脉斑块面积影响因素的多元逐步回归分析
Table 3. The stepwise multiple regression analysis of the carotid plaque area related factors

自变量	回归系数	标准回归系数	t 值	P 值
非 HDLC/HDLC	0.015	0.058	2.30	0.025
LDLC/HDLC	0.052	0.103	3.51	<0.001

3 讨论

流行病学研究表明,在一般人群和 2 型糖尿病患者中非 HDLC 与血脂比值是心血管疾病和心血管死亡的良好预测指标^[6-9]。但是评价非 HDLC 与血脂比值与早期动脉粥样硬化的研究较少。本研究探讨无心脑血管疾病的 2 型糖尿病患者中非 HDLC 与血脂比值与颈动脉粥样硬化斑块的关系,结果显示非 HDLC/HDLC 和 LDLC/HDLC 在分别调整混杂因素后与颈动脉斑块及颈动脉斑块面积均显著相关。非 HDLC/HDLC 的 ROC 曲线下面积高于 LDLC 和非 HDLC 水平。

2 型糖尿病典型的血脂代谢异常特点包括 TG 水平升高,HDLC 水平降低和小颗粒致密 LDLC 增加^[10]。TG 水平升高伴随着富含 TG 的 VLDLC 和 IDLC 水平升高及小颗粒致密 LDLC 增加。因此虽然 LDLC 水平升高在糖尿病人群中并不典型,但血脂其他成分的改变会伴随着致动脉粥样硬化作用增加。非 HDLC 值由 TC 减去 HDLC 得出,它涵盖了具动脉粥样硬化的所有脂质成分,其中包括 LDLC、VLDLC、IDLC 和脂蛋白(a)[Lp(a)],理论上非 HDLC 与 LDLC 相比与动脉粥样硬化的相关性更好。非 HDLC/HDLC、LDLC/HDLC 为致动脉粥样硬化的成分除以动脉粥样硬化保护成分,更能够反应血脂致动脉粥样硬化作用。

颈动脉超声是一项简单、易行、无创的评价动

脉粥样硬化的检查。颈动脉内膜中膜厚度(IMT)可作为评价全身动脉粥样硬化的早期指标之一^[11]。但是,有研究表明颈动脉斑块及颈动脉斑块总面积,与 IMT 相比,对心血管疾病的预测能力更强^[12,13]。研究表明非 HDLC 是颈动脉中膜厚度的良好预测指标^[14]。Frontini 等^[15]研究表明非 HDLC 和 TC/HDLC 是年轻成年人中颈动脉中膜厚度的独立危险因素。一项日本人群的研究表明,与 LDLC 相比,LDLC/HDLC 是颈动脉斑块更好的预测指标^[16]。

每个 VLDLC、IDLC、LDLC 和 Lp(a)颗粒各含有一个分子载脂蛋白 B(ApoB),因此血浆 ApoB 水平反映了含有 ApoB 的致动脉粥样硬化脂蛋白的总数量。ApoA1 是 HDLC 主要的载脂蛋白。ApoB/ApoA1 是心血管疾病的良好预测指标,ApoB/ApoA1 是颈动脉中膜厚度和早期颈动脉硬化斑块的独立危险因素^[17]。研究表明,非 HDLC/HDLC 和 LDLC/HDLC 是 ApoB/ApoA1 良好替代指标,它们对心血管疾病的预测能力相近^[18]。虽然 ApoB 和 ApoA1 可以直接测定,但非 HDLC/HDLC 和 LDLC/HDLC 更具有实用性,更便宜,也更有应用价值。

综上所述,本研究表明非 HDLC/HDLC 是未出现心脑血管疾病的 2 型糖尿病患者颈动脉斑块的独立危险因素,与传统的 LDLC 相比是更好的颈动脉斑块预测指标。提示非 HDLC/HDLC 可用于评估 2 型糖尿病患者早期颈动脉粥样硬化斑块的风险。

本研究存在一定的局限性:一是为回顾性的病例-对照研究,相对病例数较少。二是未评价血脂指标与颈动脉内膜中膜厚度的相关性。因此,更大样本量的前瞻性研究进一步验证本研究的结论会更有意义。

[参考文献]

[1] 杜小平,夏健,杨期东,等. 胰岛素抵抗与脑血管病危险因素聚集性关系的研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2000, 25 (2): 163-165.
[2] 冯琼,周智广,唐炜立,等. 3 种代谢综合征工作定义在男性健康体检者中的比较[J]. 中南大学学报(医学版), 2005, 30 (2): 130-134.
[3] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285 (19): 2486-497.

- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (Suppl 1): S11-66.
- [5] Reiner , Catapano AL, De Backer G, et al. Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2011, 64(12): 1 168.
- [6] Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for a first nonfatal myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96: 1 129-134.
- [7] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Emerging Risk Factors Collaboration [J]. *JAMA*, 2009, 302 (18): 1 993-2 000.
- [8] Eliasson B, Cederholm J, Eeg-Olofsson K, et al. Clinical usefulness of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2 095-100.
- [9] Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. FIELD study investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 1 846 - 855.
- [10] Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, et al. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 349-360.
- [11] Iwakiri T, Yano Y, Sato Y, et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 359-362.
- [12] Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a Meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 128-133.
- [13] Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, et al. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Troms Study [J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1 818-823.
- [14] Kawamoto R, Oka Y, Tomita H, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of carotid atherosclerosis in the elderly [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(3): 143-148.
- [15] Frontini MG, Srinivasan SR, Xu JH, et al. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipoprotein measures in detecting subclinical atherosclerosis in young adults (The Bogalusa Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(1): 64-8.
- [16] Katakami N, Kaneto H, Osonoi T, et al. Usefulness of lipoprotein ratios in assessing carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2): 442-447.
- [17] Dahlén EM, L nne T, Engvall J, et al. Carotid intima-media thickness and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in middle-aged patients with Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2009, 26(4): 384-390.
- [18] Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(9): 1 846-855.
- (此文编辑 许雪梅)