

血浆小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与 颈总动脉内膜中膜厚度的相关性

沈昊^{1,2}, 金洁¹, 陆赵阳³, 沈国荣²

(1. 江苏大学基础医学与医学技术学院, 江苏省镇江市 212013; 吴江区第一人民医院

2. 检验中心, 3. 超声科, 江苏省苏州市 215200)

[关键词] 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 颈总动脉; 内膜中膜厚度

[摘要] **目的** 评估测定颈总动脉内膜中膜厚度增厚患者小而密低密度脂蛋白胆固醇含量的价值。**方法** 吴江区第一人民医院 2012 年 6 月~2013 年 6 月期间在体检中心行颈动脉超声的体检者 130 例, 经颈动脉彩色多普勒超声检查, 以颈总动脉内膜中膜厚度 ≥ 0.9 mm 作为异常标准, 分为正常组 62 例和增厚组 68 例; 检测这些体检者的血浆小而密低密度脂蛋白胆固醇水平, 并与颈总动脉内膜中膜厚度进行相关性分析。**结果** 颈总动脉内膜中膜厚度增厚组小而密低密度脂蛋白胆固醇显著高于正常组 (43.97 ± 11.35 mg/dL 比 26.01 ± 7.62 mg/dL, $P < 0.001$), 且增厚组小而密低密度脂蛋白胆固醇与颈总动脉内膜中膜厚度显著正相关 ($r = 0.857, P < 0.001$)。**结论** 小而密低密度脂蛋白胆固醇水平对颈总动脉内膜中膜厚度的评价具有价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Plasma Levels of Small, Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol and Common Carotid Artery Intima-media Thickness

SHEN Hao^{1,2}, JIN Jie¹, LU Zhao-Yang³, and SHEN Guo-Rong²

(1. Basic Medicine and Medical Technology Institute of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China; 2. Center of Laboratory Medicine, 3. Ultrasonography Department, The First People's Hospital of Wujiang District, Suzhou, Jiangsu 215200, China)

[KEY WORDS] Small, Dense Low density Lipoprotein Cholesterol; Common Carotid Artery; Intima-media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To determine whether small, dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDLC) affects common carotid artery intima-media thickness (CCA-IMT) or not. **Methods** 130 patients who had dyslipidemia, diabetes mellitus, hypertension, or smokers participated in this experiment. SdLDLC was collected from automatic analyzer, and CCA-IMT analysis datas were obtained from high-resolution B-mode ultrasound. **Results** The sdLDLC in CCA-IMT thickening group was significantly higher than that in CCA-IMT normal group (43.97 ± 11.35 mg/dL vs 26.01 ± 7.62 mg/dL, $P < 0.001$). The positive association of CCA-IMT with sdLDLC was significant ($r = 0.857, P < 0.001$).

Conclusions This result indicates that sdLDLC was the best marker of CCA-IMT and suggests that quantitative measurement of sdLDLC provides useful information for the risk assessment of CCA-IMT.

高脂血症是动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素之一, 低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的成分变化在分析冠心病的病情进程中非常重要, 尤其是高比例的小而密低密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sdLDL)。sdLDL 更容易

造成动脉粥样硬化, 因为其对动脉内膜穿透更强, 与 LDL 受体的亲和力更低, 血浆半衰期更长, 易被氧化^[1,2]。

小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small dense low density lipoprotein cholesterol, sdLDLC) 含量与冠心

[收稿日期] 2013-09-24

[基金项目] 江苏省卫生厅“科教兴卫工程”资助项目(XK200723)

[作者简介] 沈昊, 主管检验师, 研究方向为血脂与动脉硬化的基础与临床, E-mail 为 shenhaojyk@126.com。沈国荣, 副主任检验师, 研究方向为临床生化检验。通讯作者金洁, E-mail 为 jinjie9@163.com。

病的严重程度具有相关性,并且在糖尿病外周血管病和混合型高脂血症患者中也存在相同的关系^[3,4]。我们之前的研究表明 sdLDLC 含量与脑梗死的严重程度呈正相关^[5]。颈动脉内膜中膜厚度 (common carotid artery intima-media thickness, CCA-IMT) 已在不同人群中被用作心血管疾病诊断的一种替代性指标^[6,7]。在患有高血压和糖尿病的老年人群中,CCA-IMT 明显增加^[8,9]。本研究的目的是评估 CCA-IMT 增厚患者 sdLDLC 含量对 CCA-IMT 厚度的评估价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

吴江区第一人民医院 2012 年 6 月~2013 年 6 月期间在体检中心做过颈动脉超声的体检者 130 例,其中男 79 例,女 51 例,年龄 30~76 岁。经颈动脉彩色多普勒超声检查,以 CCA-IMT \geq 0.9 mm 作为异常标准^[10],分为正常组 62 例和增厚组 68 例,检测这些体检者的血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)、血浆 sdLDLC 水平;记录体检者既往是否有高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟史等。高血压病的诊断标准:有明确高血压病史,3 次不同时间平均收缩压 \geq 140 mmHg 和(或)舒张压 \geq 90 mmHg;高脂血症参照 Friedwald 修订的 WHO 诊断标准;糖尿病的诊断参照 2009 年美国糖尿病协会(ADA)修订的诊断标准。高血压病患者和糖尿病患者未停用治疗药物;所有体检者近 3 个月均未服用他汀类药物,头颅 CT 和心电图均无明显异常。

1.2 样本采集及处理

体检者清晨空腹静息状态分别用惰性分离胶促凝管和肝素抗凝管采集静脉血 5 mL,30 min 内以 3500 r/min 离心分离血清和血浆,常规血脂项目立即使用血清检测,血浆存入保存管中,-80℃ 冷冻保存。

1.3 仪器和试剂

血脂指标均采用日立 7600-020 全自动生化分析仪进行检测,TC、TG、HDLC、LDLC 检测试剂盒及校准品由日本积水株式会社提供;ApoA I、ApoB 检测试剂盒及校准品由上海蓝怡科技有限公司提供;

sdLDLC 试剂盒(仅用于研究)、校准品和质控品均由日本协和株式会社提供。

1.4 颈总动脉超声检查

CCA-IMT 采用飞利浦 iU22 彩色多普勒超声仪检测,L9-3 超宽频带线阵探头,频率 3~9 MHz。颈动脉超声检查时,患者仰卧位,检查侧的肩膀尽可能下垂,以最大限度暴露颈部,先从锁骨内侧端横向检查颈总动脉,然后沿胸锁乳突肌外缘纵切扫描,显示颈总动脉至颈动脉窦处。颈动脉任何一处发现局限性回声结构突出管腔厚度在 0.9 mm~1.5 mm 间认定为 CCA-IMT 增厚。

1.5 统计学方法

计数资料采用 χ^2 分析,计量资料采用成组 *t* 检验,相关因素分析采用 Pearson 相关分析,影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

CCA-IMT 增厚组在男性、糖尿病、高血压、高血脂和吸烟的人数比率上均高于正常组,CCA-IMT 增厚组年龄、收缩压、舒张压、体质指数、LDLC、ApoB 和 sdLDLC 水平高于正常组,HDLC 和 ApoA I 水平低于正常组,两组间空腹血糖、TC 和 TG 差异无统计学意义(表 1)。

表 1. 两组一般临床资料比较

Table 1. The comparison of clinical data in the two groups

项目	正常组 (n=62)	增厚组 (n=68)	P 值
男性(例)	32(51.6%)	47(69.1%)	0.041
糖尿病(例)	14(22.6%)	32(47.1%)	0.004
高血压(例)	17(27.6%)	36(52.9%)	0.003
高血脂(例)	19(30.6%)	43(63.2%)	<0.001
吸烟(例)	20(32.3%)	41(60.3%)	0.001
年龄(岁)	52.9 \pm 14.5	62.6 \pm 11.4	<0.001
收缩压(mmHg)	123 \pm 18	137 \pm 13	<0.001
舒张压(mmHg)	74 \pm 11	83 \pm 11	<0.001
体质指数(kg/m ²)	23.3 \pm 3.5	25.5 \pm 4.3	0.005
空腹血糖(mmol/L)	5.43 \pm 1.23	5.89 \pm 1.43	0.053
TC(mg/dL)	199 \pm 42	212 \pm 44	0.088
TG(mg/dL)	112 \pm 82	134 \pm 84	0.134
HDLC(mg/dL)	60 \pm 16	52 \pm 16	0.005
LDLC(mg/dL)	136 \pm 40	155 \pm 36	0.005
ApoA I(mg/dL)	142 \pm 21	120 \pm 26	<0.001
ApoB(mg/dL)	104 \pm 26	119 \pm 22	<0.001
sdLDLC(mg/dL)	26.01 \pm 7.62	43.97 \pm 11.35	<0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析

以是否增厚为因变量,以单因素分析中有统计学意义的指标为自变量拟合多因素 Logistic 回归分析,结果显示,增厚的危险因素有年龄、是否患有糖尿病、是否患有高血压、高血脂、是否有吸烟史、LDL-C 和 sdLDLC。影响因素中,回归系数最高的为 sdLDLC,且发现 HDLC、ApoA I 是 CCA-IMT 是否增厚的保护因素(表 2)。

2.3 两组血浆 sdLDLC 水平与 CCA-IMT 的相关性分析

正常组血浆 sdLDLC 水平与 CCA-IMT 未发现相关性($r=0.227, P=0.076$);增厚组 sdLDLC 水平与 CCA-IMT 呈正相关($r=0.857, P<0.001$;图 1)。

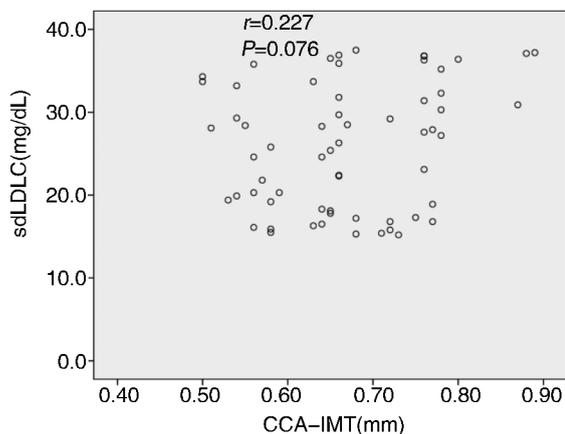


表 2. 多因素 Logistic 回归分析

Table 2. Multivariate logistic regression analysis

因素	OR	95% CI	χ^2 值	P 值
年龄	1.076	1.015 ~ 1.376	4.64	0.035
性别	0.477	0.233 ~ 1.050	3.45	0.067
糖尿病	1.225	1.178 ~ 3.076	6.873	0.008
高血压	2.114	1.103 ~ 5.654	23.11	<0.001
高血脂	1.675	1.132 ~ 4.313	13.27	0.011
吸烟史	1.046	1.001 ~ 4.303	4.22	0.041
体质指数	1.134	0.761 ~ 2.234	0.793	0.373
HDLC	0.542	0.351 ~ 0.854	5.593	0.018
LDLC	1.652	1.043 ~ 3.874	6.483	0.009
ApoA I (mg/dL)	0.522	0.420 ~ 0.774	7.000	0.006
ApoB (mg/dL)	1.046	1.024 ~ 3.875	5.210	0.021
sdLDLC (mg/dL)	2.390	1.122 ~ 5.261	33.94	<0.001

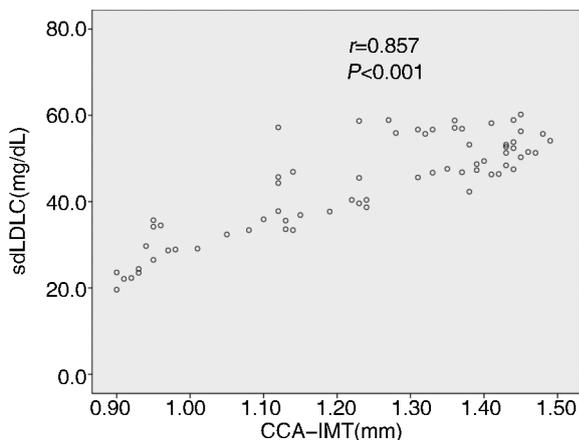


图 1. 两组血浆 sdLDLC 水平与 CCA-IMT 的相关性分析

Figure 1. Correlation between plasma levels of sdLDLC and CCA-IMT in the two groups

3 讨论

本研究中,CCA-IMT 增厚组在男性、糖尿病、高血压、高血脂和吸烟的人数比率上均高于正常组,CCA-IMT 增厚组年龄、收缩压、舒张压、体质指数、LDLC、ApoB 和 sdLDLC 均高于正常组,HDLC 和 ApoA I 均低于正常组,空腹血糖、TC 和 TG 在两组间差异无统计学意义。尽管 TG 对 sdLDL 颗粒有着调节作用^[11],但是在 TG、TC 水平没有差异时,sdLDLC 水平却存在差异,说明检测 sdLDLC 的水平意义要远高于测定 TG、TC 水平。

对这组人群各种致 CCA-IMT 增厚的危险因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,CCA-IMT 增厚的危险因素有年龄、糖尿病、高血压、高血脂、吸烟史、LDLC 和 sdLDLC。在各影响因素中,回归系数最高的为 sdLDLC。这一结果说明 sdLDLC 是 CCA-IMT 增厚的一个重要的危险因素,它与 CCA-IMT 的关系

比其他指标更密切。结果还显示 HDLC 是动脉粥样硬化的保护因素,这与其他学者研究一致^[12]。

有研究表明,CCA-IMT 与心血管疾病的危险因素、流行病学和心血管事件的预测有密切的关系^[13]。由于 CCA-IMT 的测量要依赖于彩色多普勒超声设备,所以我们需要寻求一种于其密切相关的简易指标来预测 CCA-IMT。研究认为,动脉粥样硬化最初是由动脉血管壁发生了变化,在这一进程中 sdLDL 对动脉内膜穿透更强,与 LDL 受体的亲和力更低,血浆半衰期更长,易被氧化。这种最初的变化最终导致动脉粥样硬化的发生。Skoglund-Andersson 等^[14]研究发现 TG、TC 与 CCA-IMT 无相关性,而 LDLC、极低密度脂蛋白、ApoB 等和 CCA-IMT 呈正相关,Liu 等^[15]研究无症状家族混合型高脂血症中,同样证实 sdLDLC 为脑部血管发生粥样硬化的独立危险因素。还有学者建议对于动脉粥样硬化的类似患者均需定量检测 sdLDLC^[16]。

综上所述,我们的研究表明 sdLDLC 对 CCA-IMT 的评价具有价值的理由基于以下三点:第一, TG、TC 匹配的情况下 sdLDLC 水平在增厚组中显著高于正常组;第二, sdLDLC 是 CCA-IMT 增厚的一个最重要的危险因素;第三, sdLDLC 与 CCA-IMT 具有高度正相关性。但是我们的研究也有一定的局限性:第一,虽然我们测定了 sdLDLC 含量,但并未测量 sdLDL 颗粒的大小与 CCA-IMT 的相关性;第二,我们选择的混合人群可能有众多的影响 sdLDLC 的含量因素,相关性分析中未能排除其他因素。

总之,我们目前的研究说明在混合人群中 sdLDLC 是与 CCA-IMT 密切相关的,在今后的研究中尽可能排除众多影响 sdLDLC 的含量因素,进一步确定 sdLDLC 用于 CCA-IMT 预测的优势性。

[参考文献]

- [1] 顾彬, 赵迎春. 脂蛋白酯酶与动脉粥样硬化及脑梗死的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 6: 13.
- [2] 米宁. 脂质对炎症的影响[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32 (5): 421-426.
- [3] 曲秋菊, 冯立群. 糖尿病周围神经病微血管内皮损伤机制[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 1: 18.
- [4] 沈寒蕾, 赖战峰, 谭晓丹, 等. 2型糖尿病患者血浆内脂素与炎症因子的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22 (7): 44-47.
- [5] 沈昊, 沈国荣, 杨鸿林, 等. 小颗粒致密低密度脂蛋白与颈动脉斑块形成及危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (11): 926-928.
- [6] O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction [J]. Am J Cardiol, 2002, 90 (10): L18-L21.
- [7] Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality

in hemodialysis patients [J]. Am J Kid Dis, 2003, 41 (3): S76-S79.

- [8] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly [J]. Stroke, 1996, 27 (2): 224-231.
- [9] Vogel RA. The management of hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease: guidelines for primary care[J]. Clin Cornerstone, 1998, 1 (1): 51-64.
- [10] Zwiebel WJ, Pellerito J. Introduction to vascular ultrasonography[M]. Fifth Edition, Elsevier (Singapore) Pte Ltd, 2008: 94-95.
- [11] Landray MJ, Sagar G, Muskin J, et al. Association of atherogenic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis[J]. QJM, 1998, 91 (5): 345-351.
- [12] 傅明德. 人血浆高密度脂蛋白亚类分布与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (10): 865-870.
- [13] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151 (5): 478-487.
- [14] Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond M G, et al. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19 (10): 2422-430.
- [15] Liu M L, Ylitalo K, Nuotio I, et al. Association between carotid intima-media thickness and low-density lipoprotein size and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families [J]. Stroke, 2002, 33 (5): 1255-260.
- [16] Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2009, 202 (2): 582-588.

(此文编辑 文玉珊)