

低密度脂蛋白颗粒大小及 sd-LDL 浓度比与冠状动脉病变严重程度的相关性研究

张小刚¹, 边云飞², 梁斌², 张娜娜¹, 肖传实¹

(山西医科大学 1. 第一临床医学院心血管内科, 2. 第二临床医学院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 低密度脂蛋白颗粒; 冠心病; 冠状动脉病变程度

[摘要] **目的** 探讨冠心病患者低密度脂蛋白颗粒大小及小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)浓度所占百分比(浓度比)与冠状动脉病变严重程度的关系。**方法** 连续收集冠状动脉造影检查证实的冠心病患者 60 例为冠心病组, 健康体检者 30 例为对照组。Lipoprint 脂蛋白分析仪对 LDL 颗粒大小及亚组分进行分类, 并计算 sd-LDL 浓度比, 探讨低密度脂蛋白颗粒大小及 sd-LDL 浓度比与冠状动脉病变严重程度的关系, 采用 Gensini 积分法及病变支数评估冠状动脉病变严重程度。**结果** (1) 冠心病患者低密度脂蛋白颗粒平均直径小于对照组($265.0 \pm 4.2 \text{ \AA}$ 比 $267.9 \pm 3.9 \text{ \AA}$, $P < 0.05$), 而 B 型比例和 sd-LDL 浓度比高于对照组(43.3% 比 20.0% , $15.36\% \pm 10.74\%$ 比 $9.57\% \pm 7.55\%$, $P < 0.05$)。 (2) Logistic 回归分析结果显示, 体质指数、sd-LDL 与冠心病密切相关。 (3) 多支病变组低密度脂蛋白颗粒平均直径小于单支病变组($264.1 \pm 3.3 \text{ \AA}$ 比 $265.7 \pm 3.5 \text{ \AA}$, $P < 0.05$), 而 sd-LDL 浓度比高于单支病变组($16.80\% \pm 10.87\%$ 比 $11.50\% \pm 8.38\%$, $P < 0.05$)。 (4) 低密度脂蛋白颗粒大小与 Gensini 积分呈负相关($r = -0.430$, $P < 0.01$), 与甘油三酯呈负相关($r = -0.408$, $P < 0.01$)。**结论** 小而密低密度脂蛋白与冠心病明显相关, 低密度脂蛋白颗粒直径减小、sd-LDL 浓度比增加与冠状动脉病变程度显著相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Study Between the Low Density Lipoprotein Particle Size, Percent of Small Density Low-density Lipoprotein and the Coronary Artery Disease with Its Severity

ZHANG Xiao-Gang¹, BIAN Yun-Fei², LIANG Bin², ZHANG Na-Na¹, and XIAO Chuan-Shi¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] Low Density Lipoprotein Particle; Coronary Artery Disease; Degree of Coronary Stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between the low density lipoprotein particle size, percent of small density low-density lipoprotein (sd-LDL) and the coronary artery disease with its severity. **Methods** Our work includes 2 groups, coronary artery disease (CAD) group ($n = 60$), consecutive patients with coronary angiography (CAG) confirmed by diagnosis, and control group ($n = 30$), healthy control. The LDL sub-fraction was quantified by Lipoprint system and the low density lipoprotein particle size, percent of small density low-density lipoprotein and the coronary artery disease with its severity were studied. **Results** Compared with control group, CAD group had smaller low density lipoprotein particle ($265.0 \pm 4.2 \text{ \AA}$ vs $267.9 \pm 3.9 \text{ \AA}$, $P < 0.05$), increased percent of type B and small density low-density lipoprotein (43.3% vs 20.0% , ($15.36\% \pm 10.74\%$ vs $9.57\% \pm 7.55\%$, $P < 0.05$)). Multivariate Logistic regression analysis presented that BMI and sd-LDL were the independent predictions for CAD. Single facton analysis variance indicated that compared with single diseased coronary branch, the patients with multivessel disease had smaller low density lipoprotein particle ($264.1 \pm 3.3 \text{ \AA}$ vs $265.7 \pm 3.5 \text{ \AA}$, $P < 0.05$), higher percent of small density low-density lipoprotein ($16.80\% \pm 10.87\%$ vs $11.50\% \pm 8.38\%$, $P < 0.05$). The low density lipoprotein particle size was negatively related

[收稿日期] 2013-12-12

[作者简介] 张小刚, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 zhangxiaogang226@sina.com。边云飞, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 Yunfeibian@sina.com。通讯作者肖传实, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 ganxibaozhongxin@sina.com。

to Gensini scores ($r = -0.430, P < 0.01$) and TG ($r = -0.408, P < 0.01$). **Conclusion** Sd-LDL is obviously related to CAD occurrence, and decreased low density lipoprotein particle size and increased percent of small density low-density lipoprotein are associated with CAD severity.

冠心病是目前威胁人类健康重大疾病之一,动脉粥样硬化是冠心病发生发展的主要病理生理机制。流行病学研究发现低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是动脉粥样硬化致病的主要危险因素^[1],但是在临床约有50%的冠心病患者LDL水平在正常范围,而有些冠心病患者即使低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)已经达到目标值,仍有心血管事件的发生,故需寻找新的危险因素及血脂残留风险。近年来研究发现低密度脂蛋白颗粒大小与冠心病的关系更为密切^[2],所以本文旨在探讨低密度脂蛋白颗粒大小及小而密低密度脂蛋白(small density low-density lipoprotein, sd-LDL)浓度所占百分比(简称sd-LDL浓度比)与冠状动脉病变严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续收集山西医科大学第二医院(第二临床医学院)2013年1月至2013年5月经冠状动脉造影检查证实的冠心病患者60例为冠心病组,同期健康体检者30例为对照组。(1)对照组:30例,男性21例,女性9例,年龄 53.33 ± 11.21 岁,经生物化学指标、胸片、心电图、超声心动图等检查排除心脏疾患。(2)冠心病组:60例,男性40例,女性20例,年龄 58.57 ± 10.83 岁;经冠状动脉造影证实3支主要冠状动脉[左前降支(left anterior descending coronary artery, LAD)、左回旋支(left circumflex coronary artery, LCX)、右冠状动脉(right coronary artery, RCA)]中至少有1支内径狭窄 $\geq 50\%$;冠心病组又分为单支病变组、多支病变组2个亚组。吸烟史定义为每天至少吸1支,并且连续吸烟 >1 年。冠心病组及对照组均排除各种原因导致的肺源性心脏病、肺动脉高压、血液病、严重肝肾功能不全、严重感染、恶性肿瘤等影响血浆脂蛋白与低密度脂蛋白颗粒大小检测结果者。

1.2 标本采集

在受试者于2周内未服用降脂、抗凝药情况下,空腹12h后于次日清晨采肘静脉血2mL,送检验科直接测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、LDLC、高密度脂蛋白胆固醇

(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、血糖等。

1.3 LDL颗粒大小检测

采集受试者空腹12h后次日清晨静脉血2mL,注入乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝试管,以3000 r/min离心10 min分离血清后置 -70°C 冰箱保存待测。采用LDL颗粒检测试剂盒,经Lipoprint脂蛋白分析仪(Quantimetrix公司,美国)检测后,得到LDL颗粒大小及LDL亚组分(LDL₁~LDL₇),根据LDL平均颗粒大小分为A、B两型。sd-LDL(LDL₃~LDL₇)所占总LDL百分比(sd-LDL浓度比)通过下述公式计算得出, sd-LDL(%) =

$$\frac{\text{LDL}_3 + \text{LDL}_4 + \text{LDL}_5 + \text{LDL}_6 + \text{LDL}_7}{\text{LDL}_1 + \text{LDL}_2 + \text{LDL}_3 + \text{LDL}_4 + \text{LDL}_5 + \text{LDL}_6 + \text{LDL}_7}$$

LDL亚型1~2以大而轻的LDL为主,亚型3~7以小而密的LDL为主。LDL颗粒大于 265\AA 称为A型即大而轻的LDL,颗粒小于 265\AA 称为B型即sd-LDL。

1.4 冠状动脉病变程度判定

冠状动脉病变程度用Gensini积分评分法和病变血管支数表示。采用Gensini评分系统根据病变血管部位给予不同的权重系数,将病变血管分为左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉,对每支血管病变(狭窄)程度进行定量评定: $\leq 25\%$ 计1分,26%~50%计2分,51%~75%计4分,76%~90%计8分,91%~99%计16分,100%计32分;不同节段冠状动脉乘以相应系数:左主干病变,得分 $\times 5$;左前降支近段,得分 $\times 2.5$,中段,得分 $\times 1.5$,远段,得分 $\times 1$;第一对角支,得分 $\times 1$;第二对角支,得分 $\times 0.5$;左回旋支近段,得分 $\times 2.5$,远段和后降支,得分 $\times 1$,后侧支,得分 $\times 0.5$;右冠状动脉近、中、远段和后降支,得分 $\times 1$ 。最终积分为各分支积分之和。按病变支数分为单支病变组和多支病变组。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件包进行数据统计处理;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用单因素方差分析;两因素之间的相关性采用二元变量相关分析;各变量与冠心病的关系采用Logistic回归分析;计数资料以绝对值或百分比表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组的一般资料

冠心病组与对照组比较,前者年龄、TG、血糖指标均较高, HDLC 较低。差异有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 冠心病组与对照组一般资料比较

Table 1. The general characteristics of coronary heart disease group and control group

项目	对照组 (n = 30)	冠心病组 (n = 60)	P 值
年龄 (岁)	53.33 ± 11.21	58.57 ± 10.83	<0.05
男/女 (例)	21/9	40/20	>0.05
体质指数 (kg/m ²)	23.84 ± 7.34	25.55 ± 3.19	>0.05
吸烟 (例)	12 (40.0%)	29 (48.3%)	>0.05
收缩压 (mmHg)	123.16 ± 14.58	130.18 ± 17.03	>0.05
舒张压 (mmHg)	78.83 ± 7.75	79.01 ± 10.20	>0.05
高血压 (例)	7 (23.33%)	26 (43.33%)	<0.05
糖尿病 (例)	2 (6.66%)	16 (26.66%)	<0.05
TC (mmol/L)	4.01 ± 0.73	3.89 ± 1.17	>0.05
TG (mmol/L)	1.10 ± 0.30	1.79 ± 0.87	<0.05
HDLC (mmol/L)	1.26 ± 0.38	1.00 ± 0.24	<0.05
LDLC (mmol/L)	2.25 ± 0.50	2.36 ± 0.89	>0.05
血糖 (mmol/L)	5.35 ± 0.57	5.91 ± 1.76	<0.05

2.2 冠心病组与对照组 LDL 颗粒及亚组分特点的比较

冠心病组与对照组相比,前者低密度脂蛋白颗粒较小, B 型比例及 sd-LDL 浓度比显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 冠心病组与对照组 LDL 亚组分特点比较

Table 2. The comparison of LDL sub-fraction characteristics between coronary heart disease group and control group

项目	对照组 (n = 30)	冠心病组 (n = 60)	P 值
LDL 平均颗粒大小 (Å)	267.9 ± 3.9	265.0 ± 4.2	<0.05
LDL 亚型 (A/B)	80.0%/20.0%	56.7%/43.3%	<0.05
sd-LDL 浓度比	9.57% ± 7.55%	15.36% ± 10.74%	<0.05

2.3 两组 LDL 颗粒及亚组分图谱

对照组、冠心病组各 1 例血清经 Lipoprint 脂蛋白分析仪检测后得到 LDL 颗粒及亚组分的图谱 (图 1)。对照组血清 LDL 颗粒平均大小及亚组分图谱显示, LDL 颗粒平均大小为 272.7 Å, 表型为 A, sd-LDL 占 LDL 百分比为 0。冠心病组血清 LDL 颗粒平均大小及亚组分图谱显示, LDL 颗粒平均大小为

261.4 Å, 表型为 B, sd-LDL 占 LDL 百分比为 29.4%。

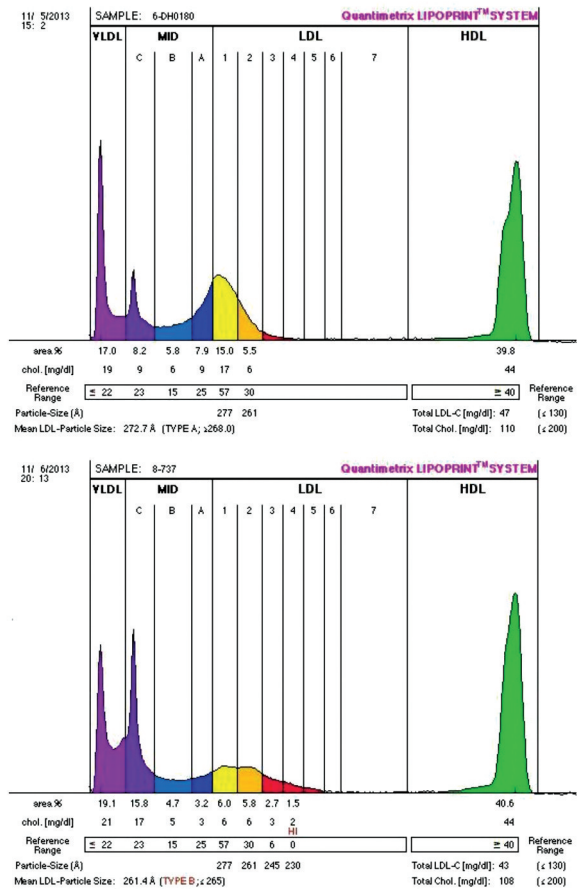


图 1. Lipoprint 脂蛋白分析仪检测血清 LDL 颗粒平均大小及亚组分图谱 上图为对照组, 下图为冠心病组。LDL 被分为 7 个亚组分, 1 ~ 2 以大颗粒的 LDL 为主, 3 ~ 7 以小颗粒的 LDL 为主。

Figure 1. The serum LDL particle average size and the sub-fraction map detected by Lipoprint

2.4 Logistic 回归分析冠心病独立预测因素

将冠心病作为应变量, 以年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟、血糖、血脂指标、sd-LDL (B 型) 作为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示 sd-LDL (B 型) 是冠心病的一个重要预测因子 (表 3)。

表 3. 多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3. Multivariable Logistic regression analysis results

因素	OR	95% CI	P 值
BMI	2.794	1.336 ~ 5.715	0.005
HDL	0.210	0.064 ~ 0.690	0.005
sd-LDL (B 型)	2.377	1.097 ~ 5.151	0.028

2.5 低密度脂蛋白颗粒大小及 sd-LDL 浓度比与冠状动脉病变严重程度的关系

与对照组相比,冠心病组的单支病变组、多支病变组 LDL 颗粒较小, sd-LDL 浓度比升高。与单支病变组相比,多支病变组的 LDL 颗粒更小, sd-LDL

表 4. 冠状动脉不同病变支数组比较

Table 4. The comparison among different coronary artery lesion groups

项目	对照组 ($n = 30$)	单支病变组 ($n = 22$)	多支病变组 ($n = 38$)
LDL 平均颗粒大小 (\AA)	267.9 \pm 3.8	265.7 \pm 3.5 ^a	264.1 \pm 3.3 ^{ab}
sd-LDL 浓度比	9.57% \pm 7.55%	11.50% \pm 8.38%	16.80% \pm 10.87% ^{ab}
Gensini 积分	0	21.22 \pm 16.12	59.76 \pm 34.74 ^b

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与单支病变组比较。

2.6 冠心病组低密度脂蛋白颗粒大小与其他变量的关系

运用相关分析发现,冠心病组低密度脂蛋白颗粒大小与 Gensini 积分呈负相关 ($r = -0.317, P < 0.01$), 与 TG 呈负相关 ($r = -0.550, P < 0.01$), 与 HDLC 呈正相关 ($r = 0.290, P < 0.05$) (表 5)。

表 5. 冠心病组低密度脂蛋白颗粒大小与其他变量的相关性

Table 5. The correlation between low density lipoprotein particle size in coronary heart disease group and other variables

项目	相关系数	P 值
Gensini 积分	-0.317	<0.01
TG	-0.550	<0.01
HDLC	0.290	<0.05

3 讨论

LDL 由大小、密度、化学组成不同的颗粒组成, 具有异质性^[3]。目前研究认为, LDL 是冠心病最重要的致病危险因素之一, 在冠心病的发生发展过程中起着重要的作用。但是在临床上约有 50% 的冠心病患者 LDL 水平在正常范围, 而有些冠心病患者即使 LDLC 达到目标值, 仍有心血管事件的发生, 因此, 我们不应仅关注 LDLC 水平, 更应关注 LDL 的理化性质。

1988 年 Austin 等^[4]就 sd-LDL 与冠心病的关系进行了研究, 他们发现 B 型分布的血浆 LDL 可作为独立于年龄、性别和体重之外的危险因素, 使冠心病患者发生心肌梗死的危险性增加 3 倍。崔英华等^[5]研究发现 sd-LDL 在急性心肌梗死组和不稳定

浓度比显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 4)。冠心病组 B 型者平均 Gensini 积分比 A 型者高 (47.00 \pm 32.66 比 41.88 \pm 31.93), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

型心绞痛组含量明显增高, 多元逐步回归分析结果显示, sd-LDL 与 TG、性别、腰臀比、高血压史有关, 校正了这些因素的影响后, sd-LDL 与急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 仍有相关性, sd-LDL 异常者发生 ACS 的危险性是对照组的 3.85 倍。本研究结果显示冠心病患者低密度脂蛋白颗粒较小, B 型比例及 sd-LDL 所占百分比高于对照组, Logistic 回归分析显示, sd-LDL 与冠心病密切相关, 这与文献报道一致。Kown 等^[6]研究发现低密度脂蛋白胆固醇颗粒与冠心病患者的 Gensini 积分和 Framingham 评分密切相关, 发现病变越重其低密度脂蛋白胆固醇颗粒越小。我们不仅对低密度脂蛋白胆固醇颗粒大小与冠状动脉病变程度进行了研究, 而且对 sd-LDL 所占百分比与冠状动脉病变程度也进行了研究, 结果显示与单支病变组相比, 多支病变组的 LDL 颗粒更小, sd-LDL 所占百分比显著升高, 随着冠状动脉病变的加重, 低密度脂蛋白的颗粒变小。冠心病组 B 型者平均 Gensini 积分比 A 型者高, 但差异无统计学意义, 这可能与本研究所选例数较少有关。陈力平等^[7]研究结果显示 sd-LDL 浓度与甘油三酯水平呈明显正相关。我们对低密度脂蛋白颗粒大小与 Gensini 积分、甘油三酯水平进行了相关分析, 得出低密度脂蛋白颗粒大小与 Gensini 积分呈负相关, 病变越重, 低密度脂蛋白颗粒越小; 低密度脂蛋白颗粒大小与甘油三酯呈负相关, 甘油三酯水平越高, 低密度脂蛋白颗粒越小。甘油三酯偏高, 小而密低密度脂蛋白升高, 高密度脂蛋白降低, 称为致动脉粥样硬化表型^[8], 这也是冠心病患者常见的血脂谱。

LDL 亚型中 sd-LDL 致动脉粥样硬化作用很强^[9], 其机制可能是 sd-LDL 易于氧化, 血浆清除速

度慢,易于黏附于血管壁,并且易进入动脉壁内^[10-12]。sd-LDL 使血管内皮细胞的血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)合成增加,抑制内皮细胞及血小板合成前列环素 (prostacyclin, PGI2),从而破坏了 PGI2/TXA2 间的平衡,导致血小板的聚集。sd-LDL 较大而轻的 LDL 能显著升高血管平滑肌细胞内钙离子浓度,细胞内钙离子是细胞内重要的第二信使,参与动脉粥样硬化形成的多个过程。可见 sd-LDL 在动脉粥样硬化过程中起着重要作用,但其具体机制有待进一步研究。

值得指出的是,本研究结果存在一些局限性。首先,样本量尚显不足,此外,未能进一步观察服用调脂药物治疗前后对 LDL 颗粒大小的影响,以及 LDL 颗粒大小与冠心病预后及未来心血管事件的关系。但是,本研究仍具有一定的临床意义。

[参考文献]

- [1] 刘静,赵冬,吴兆苏,等. 低密度脂蛋白胆固醇与心血管病发病关系的前瞻性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(9): 561-565.
- [2] Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclass predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial[J]. *Circulation*, 2006, 113(12): 1 556-563.
- [3] Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity[J]. *J lipid Res*, 2002, 43(9): 1 363-379.
- [4] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-densi-

ty lipoprotein subclass pattern and risk of myocardial infarction[J]. *JAMA*, 1988, 260(13): 1 917-921.

- [5] 崔英华,赵春霞,田橙,等. 小而密低密度脂蛋白与急性冠状动脉综合征及其危险因素的关系[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(4): 233-235.
 - [6] Kwon SW, Yoon SJ, Hong BK, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome[J]. *Yonsei Medical Journal*, 2006, 47(3): 405-414.
 - [7] 陈力平,林杰,孔维菊,等. 不同血脂水平人群小而密低密度脂蛋白胆固醇分布及其与血脂组分的相关性[J]. 中国检验医学杂志, 2012, 35(4): 354-358.
 - [8] Rizzo M, Berneis K. Lipid triad or atherogenic lipoprotein phenotype: a role in cardiovascular prevention[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12(5): 237-239.
 - [9] National Cholesterol Education Program (NCEP). 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) final report[J]. *Circulation*, 2002, 106(25): 3 143-421.
 - [10] 张正情,王连升,陈福祥,等. 小而密低密度脂蛋白的临床应用及检测[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(11): 1 211-212.
 - [11] 汪骅,金庆辉,王惠民,等. 小而密低密度脂蛋白的检测方法[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(10): 908-910.
 - [12] 耿婕,赵炳让,秦勤,等. 小而密低密度脂蛋白与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2002, 2(3): 37-42.
- (此文编辑 曾学清)