

冠心病患者经调脂治疗后血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的变化

陈薇¹, 马培², 张真路³, 崔天盆⁴, 曾吉⁵, 周新¹, 胡汉宁¹

(1. 武汉大学中南医院检验科, 湖北省武汉市 430071; 2. 武汉市第二医院检验科, 3. 武汉亚洲心脏病医院检验科, 4. 武汉市第一医院检验科, 5. 武汉市第四医院检验科, 湖北省武汉市 430000)

[关键词] 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 冠心病; 调脂治疗; 强化调脂治疗

[摘要] **目的** 探讨冠心病(CHD)患者经调脂治疗后血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDLC)水平变化。**方法** 收集2016年3月至7月同期选取1065例CHD患者及469名健康对照者血液标本。直接测定法检测血清低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)及sdLDLC水平,酶法检测血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平。建立健康对照组参考区间。根据CHD患者经调脂治疗后血清LDLC水平,确定调脂后LDLC达标组和强化调脂后LDLC达标组。比较各组血脂指标,分析比较sdLDLC水平和sdLDLC/LDLC比值的变化。**结果** (1)调脂治疗后CHD组与健康对照组比较,TG、HDLC、sdLDLC/LDLC比值两组差异有统计学意义($P<0.05$),TC、LDLC及sdLDLC水平两组差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)调脂LDLC达标组与健康对照组比较,sdLDLC/LDLC比值增高($P<0.05$),sdLDLC水平两组差异无统计学意义($P>0.05$);调脂达标者中有2.3%CHD患者sdLDLC水平和7.7%CHD患者sdLDLC/LDLC比值高于本研究建立的参考区间。(3)强化调脂LDLC达标组sdLDLC水平较健康对照组降低($P<0.05$),sdLDLC/LDLC比值较健康对照组增高($P<0.05$);强化调脂达标者中有0.8%CHD患者sdLDLC水平和15.3%CHD患者sdLDLC/LDLC比值高于本研究建立的参考区间。**结论** CHD患者调脂治疗及强化调脂治疗中血清sdLDLC水平及sdLDLC/LDLC比值的变化,对残存的心血管事件风险分析具有重要意义;降低sdLDLC水平可能是最终降低CHD发生风险的重要指标之一。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Change of small and dense low density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease after lipid-lowering therapy

CHEN Wei¹, MA Pei², ZHANG Zhen-Lu³, CUI Tian-Pen⁴, ZENG Ji⁵, ZHOU Xin¹, HU Han-Ning¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Hospital of Wuhan, 3. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Asian Heart hospital, 4. Department of Clinical Laboratory, Frist Hospital of Wuhan, 5. Department of Clinical Laboratory, Fourth Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430000, China)

[KEY WORDS] Small and dense low density lipoprotein cholesterol; Coronary heart disease; Lipid-lowering therapy; Intensive lipid-lowering therapy

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the change of serum small and dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDLC) level in patients with coronary heart disease (CHD) after lipid-lowering therapy. **Methods** Blood samples were collected from 1065 patients with CHD and 469 healthy controls from March to July 2016. Serum low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC) and sdLDLC levels were measured by direct assay, and serum triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels were measured by enzyme method. The reference interval of the healthy control group was established. According to the serum LDLC level of CHD patients after lipid-lowering therapy,

[收稿日期] 2017-10-31

[修回日期] 2018-01-23

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划“973”资助项目(2012CB720600和2012CB720605);湖北省卫生计生委项目(WJ2017M038);武汉市科技局基础应用研究项目(2015060101010056)

[作者简介] 陈薇, 硕士, 副主任技师, 研究方向为临床化学的实验诊断、血脂代谢及脂代谢紊乱疾病, E-mail 为 602400856@163.com。通讯作者胡汉宁, 硕士, 主任技师, 研究方向为临床化学的实验诊断、血脂代谢及脂代谢紊乱疾病, E-mail 为 648250627@qq.com。

lipid-lowering LDLC standard group and intensive lipid-lowering LDLC standard group were determined. The blood lipid indexes were compared in each group, and the changes of sdLDLC level and sdLDLC/LDLc ratio were analyzed and compared.

Results (1) After lipid-lowering therapy, CHD group compared with the healthy control group, there were significant differences in TG, HDLC and sdLDLC/LDLc ratio between the two groups ($P < 0.05$), and there were no significant differences in the levels of TC, LDLc and sdLDLC between the two groups ($P > 0.05$). (2) Compared with the healthy control group, the sdLDLC/LDLc ratio increased in lipid-lowering LDLC standard group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in sdLDLC level between the two groups ($P > 0.05$). Among the patients who had reached the standard of lipid-lowering, the sdLDLC level of 2.3% CHD patients and the sdLDLC/LDLc ratio of 7.7% CHD patients were higher than the reference interval established by this study. (3) Compared with the healthy control group, SdLDLC level reduced and sdLDLC/LDLc ratio increased in intensive lipid-lowering LDLC standard group ($P < 0.05$). Among the patients who had reached the standard of intensive lipid-lowering, the sdLDLC level of 0.8% CHD patients and the sdLDLC/LDLc ratio of 15.3% CHD patients were higher than the reference interval established by this study.

Conclusions In the lipid-lowering therapy and intensive lipid-lowering therapy for CHD patients, the changes of serum sdLDLC level and sdLDLC/LDLc ratio are of great significance for risk analysis of residual cardiovascular events. Lowering sdLDLC level may be one of the important indicators that ultimately reduce the risk of CHD.

小而密低密度脂蛋白 (small dense low density lipoprotein, sdLDL) 是低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 中密度高且颗粒小的一种亚型, 较其他亚型更易氧化为氧化型 LDL (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 是一种致动脉粥样硬化更强烈的脂蛋白^[1]。多个研究认为其与心血管事件的发生、冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的进展息息相关^[2]。从代谢角度来讲, sdLDL 同样发挥转运胆固醇的作用, 所以在实验室检测中, 测定 sdLDL 中胆固醇部分即小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL cholesterol, sdLDLC), 能实现对 sdLDL 的快速定量检测。相关强化调脂治疗研究显示, 即使将低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLc) 水平降低至 ≤ 1.56 mmol/L, 冠心病患者的临床事件发生率仍高达 20% 左右^[3]。由此, 我们拟通过观察 CHD 患者经强化调脂治疗后达到 LDLc ≤ 1.56 mmol/L 要求时, 分析患者 sdLDLC 水平的变化, 确定 CHD 患者血清 sdLDLC 在残存心血管事件风险评估中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月至 7 月于武汉大学中南医院、武汉市第一医院、武汉市第二医院、武汉亚洲心脏病医院及武汉市第四医院心内科就诊的冠心病患者 1065 例, 男 566 例, 女 499 例, 年龄 35~82 岁。所有冠心病患者经冠状动脉造影显示至少有 1 支冠状动脉存在 50% 以上的狭窄, 且行调脂治疗 (睡前口服阿托伐他汀钙片, 每天 10 mg)。排除合并高血

压、糖尿病、脑卒中、肝或肾功能异常的患者。健康对照者 469 例, 男 258 例, 女 211 例, 年龄 31~80 岁, 均为同期在武汉大学中南医院体检中心体检确定为健康者, 经病史询问、常规体格检查、实验室检查, 各项检测指标均正常, 心电图无 ST 段及 T 波改变, 超声心动图影像学正常, 排除冠心病、糖尿病、高血压、血脂异常、肝或肾功能异常, 无脑卒中病史及家族史。

1.2 冠心病患者经调脂治疗后分组

根据中国成人血脂异常防治指南建议^[4]: 冠心病患者经调脂治疗是否达标以 LDLc = 3.37 mmol/L 为基线, 分为: (1) 调脂 LDLc 达标组: LDLc ≤ 3.37 mmol/L; (2) 调脂 LDLc 不达标组: LDLc > 3.37 mmol/L。冠心病患者经强化调脂治疗以 LDLc = 1.56 mmol/L 为基线, 分为: (1) 强化调脂 LDLc 达标组: LDLc ≤ 1.56 mmol/L; (2) 强化调脂 LDLc 不达标组: LDLc > 1.56 mmol/L。

1.3 样本收集与检测

受试者清晨空腹 12 h 采集血标本 3 mL, 4 h 内经 4000 g 离心力离心 5 min, 分离血清, 收集血清于 -80°C 冰箱储存。血清标本在检测前复溶后至室温 30 min 后混匀待测。统一于武汉大学中南医院检验科进行检测, 检测系统为贝克曼 AU5400 生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司), sdLDLC 检测试剂为过氧化物酶法检测试剂盒 (北京九强生物公司金斯尔)。以直接测定法检测血清 LDLc、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 及 sdLDLC 水平, 以酶法检测血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 13.0 软件统计分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组正态分布的计量资料比较采用 t 检验,两组偏态分布的计量资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,两组计数资料比较采用 χ^2 检验。以四分位法建立参考区间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建立正常人 sdLDL-C 及 sdLDL-C/LDL-C 比值参考值范围

根据 469 名健康对照者 LDL-C 和 sdLDL-C 水平,以 $\text{sdLDL-C/LDL-C} \times 100\%$ 公式计算健康人群 sdLDL-C/LDL-C 比值,采用四分位法,以 2.5% 作为下限,97.5% 作为上限,建立 sdLDL-C 和 sdLDL-C/LDL-C 的参考区间,经统计 sdLDL-C 参考区间为 0.121 ~ 1.340 mmol/L, sdLDL-C/LDL-C 比值参考区间为 9.9% ~ 44.3%。

2.2 分析经调脂治疗后冠心病患者血脂水平

比较健康对照者与经调脂治疗后冠心病患者血脂水平。两组性别分布及年龄差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。经调脂治疗后,冠心病组 TG、sdLDL-C/LDL-C 较健康对照组高, HDL-C 水平较健康对照组低,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1), 而 TC、LDL-C 及 sdLDL-C 水平两组差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。

表 1. 调脂治疗后两组血脂水平比较

Table 1. Comparison of blood lipid levels in the two groups after lipid-lowering therapy

项 目	冠心病组 ($n = 1065$)	健康对照组 ($n = 469$)	检验值	P 值
男/女(例)	566/499	258/211	$\chi^2 = 0.001$	0.977
年龄(岁)	63.2 ± 9.5	62.5 ± 8.9	$t = 1.355$	0.176
TC (mmol/L)	4.26 ± 1.22	4.07 ± 0.63	$t = -0.678$	0.498
TG (mmol/L)	1.64 ± 1.08	1.16 ± 0.61	$U = -10.737$	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.02 ± 0.26	1.21 ± 0.32	$t = -12.175$	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	2.47 ± 0.87	2.46 ± 0.54	$U = -1.743$	0.081
sdLDL-C (mmol/L)	0.61 ± 0.37	0.55 ± 0.26	$U = -1.250$	0.211
sdLDL-C/LDL-C (%)	25 ± 14	22 ± 8	$t = -2.991$	0.003

2.3 冠心病患者调脂 LDL-C 达标组与调脂 LDL-C 不达标组血脂水平比较

冠心病患者调脂 LDL-C 达标组、调脂 LDL-C 不达标组、健康对照组常规血脂指标及 sdLDL-C 水平比较分析见表 2。调脂 LDL-C 达标组 TC、HDL-C 及 LDL-C 均较健康对照组降低, TG、sdLDL-C/LDL-C 较健康对照组增高 ($P < 0.05$), 两组间 sdLDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而调脂 LDL-C 不达标组 TC、TG、LDL-C 及 sdLDL-C 均较健康对照组增高, HDL-C 较健康对照组降低 ($P < 0.05$), 两组 sdLDL-C/LDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2. 调脂治疗后 3 组血脂水平比较

Table 2. Comparison of blood lipid levels in the three groups after lipid-lowering therapy

项 目	调脂 LDL-C 达标组 ($n = 913$)	调脂 LDL-C 不达标组 ($n = 152$)	健康对照组 ($n = 469$)	检验值 ₁	P_1 值	检验值 ₂	P_2 值
男/女(例)	475/438	91/61	258/211	$\chi^2 = 1.108$	0.293	$\chi^2 = 1.100$	0.294
年龄(岁)	63.2 ± 12.1	61.3 ± 3.3	62.5 ± 8.9	$t = 1.108$	0.268	$t = -1.392$	0.164
TC (mmol/L)	3.82 ± 0.86	6.26 ± 0.95	4.07 ± 0.63	$t = -5.476$	< 0.001	$t = -32.729$	< 0.001
TG (mmol/L)	1.54 ± 1.05	2.22 ± 1.10	1.16 ± 0.61	$U = -7.254$	< 0.001	$U = -14.880$	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	1.00 ± 0.26	1.10 ± 0.27	1.21 ± 0.32	$t = -13.211$	< 0.001	$t = 4.026$	< 0.001
LDL-C (mmol/L)	2.22 ± 0.58	4.00 ± 0.72	2.46 ± 0.54	$t = -7.462$	< 0.001	$t = -28.038$	< 0.001
sdLDL-C (mmol/L)	0.55 ± 0.33	0.92 ± 0.46	0.55 ± 0.26	$U = -0.216$	0.829	$U = -12.360$	< 0.001
sdLDL-C/LDL-C (%)	25 ± 15	23 ± 11	22 ± 8	$t = -4.204$	< 0.001	$t = -1.128$	0.260

检验值₁ 及 P_1 为调脂 LDL-C 达标组与健康对照组比较; 检验值₂ 及 P_2 为调脂 LDL-C 不达标组与健康对照组比较。

2.4 冠心病患者强化调脂 LDL-C 达标组与强化调脂 LDL-C 不达标组血脂水平比较

冠心病患者强化调脂 LDL-C 达标组、强化调脂 LDL-C 不达标组、健康对照组常规血脂指标及

sdLDL-C 水平比较见表 3。强化调脂 LDL-C 达标组 TC、HDL-C、LDL-C 及 sdLDL-C 均较健康对照组降低, sdLDL-C/LDL-C 较健康对照组增高 ($P < 0.05$); 强化调脂 LDL-C 不达标组 TC、TG、LDL-C、sdLDL-C 及

sdLDLC/LDLC 均较健康对照组增高, HDLC 较健康 对照组降低($P<0.05$)。

表 3. 强化调脂治疗后 3 组血脂水平比较

Table 3. Comparison of blood lipid levels in the three groups after intensive lipid-lowering therapy

项 目	强化调脂 LDLC 达标组 ($n=131$)	强化调脂 LDLC 不达标组($n=934$)	健康对照组 ($n=469$)	检验值 ₁	P_1 值	检验值 ₂	P_2 值
男/女(例)	70/61	496/438	258/211	$\chi^2=0.103$	0.749	$\chi^2=2.750$	0.097
年龄(岁)	61.3 \pm 13.5	63.4 \pm 12.7	62.5 \pm 8.9	$t=1.205$	0.229	$t=-1.374$	0.169
TC(mmole/L)	2.56 \pm 0.39	4.39 \pm 1.13	4.07 \pm 0.63	$t=25.940$	<0.001	$t=-5.882$	<0.001
TG(mmole/L)	1.14 \pm 0.93	1.71 \pm 1.08	1.16 \pm 0.61	$U=-3.330$	0.741	$U=-10.160$	<0.001
HDLC(mmole/L)	0.89 \pm 0.26	1.04 \pm 0.25	1.21 \pm 0.32	$t=-10.925$	<0.001	$t=11.332$	<0.001
LDLC(mmole/L)	1.33 \pm 0.19	2.63 \pm 0.80	2.46 \pm 0.54	$t=23.497$	<0.001	$t=-4.252$	<0.001
sdLDLC(mmole/L)	0.36 \pm 0.22	0.64 \pm 0.38	0.55 \pm 0.26	$U=7.781$	0.829	$U=-4.700$	<0.001
sdLDLC/LDLC(%)	27 \pm 18	25 \pm 19	22 \pm 8	$t=-4.447$	<0.001	$t=-3.626$	<0.001

检验值₁及 P_1 为强化调脂 LDLC 达标组与健康对照组比较;检验值₂及 P_2 为强化调脂 LDLC 不达标组与健康对照组比较。

2.5 调脂治疗后冠心病患者血清 sdLDLC 分布情况

本研究收录 1065 例 CHD 患者中,经调脂治疗后 LDLC \leq 3.37 mmol/L 水平达标者共 913 例,其中有 21 例 CHD 患者 sdLDLC 水平高于本研究估计的参考阈值上限,占比 2.3%;有 70 例 CHD 患者 sdLDLC/LDLC 比值高于本研究估计的参考阈值上限,占比 7.7%。经强化调脂治疗后 LDLC \leq 1.56 mmol/L 水平达标者共有 131 例,其中有 1 例患者 sdLDLC 水平高于本研究估计的参考阈值上限,占比 0.8%;有 20 例 CHD 患者 sdLDLC/LDLC 比值高于本研究估计的参考阈值上限,占比 15.3%。

3 讨 论

基础研究显示 LDL 可根据密度的大小分为 sdLDL、大而疏 LDL 两型,其中 sdLDL 较易通过血管内皮进入皮下组织,而且易被氧化,成为氧化修饰型低密度脂蛋白,具有较为明显的致病作用,对胆固醇的清除具有较大的影响^[5]。以往研究显示, sdLDLC 与 TC、TG、LDLC、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)呈明显正相关,与 HDLC、ApoAI 呈负相关,是一个评判脂质代谢整体状况的良好指标^[6]。以血清 LDLC 水平观察 CHD 患者人群,发现 LDLC 在同一水平时,不同患者个体致病作用存在较为明显的差异;许多研究表明在高心血管病风险的患者中 sdLDL 水平升高,如冠心病^[7-8]、2 型糖尿病^[9-10]及代谢综合征^[11-12]。最近在其他类型的高心血管风险疾病,如非冠状动脉粥样硬化(颈动脉疾病^[13]、腹主动脉瘤^[14]和其他外周动脉疾病)和代谢性疾病(多

囊卵巢综合征^[15]和生长激素缺乏症等)也同样存在此现象。美国胆固醇教育计划-成人治疗组(Ⅲ)指南(NCEP ATP Ⅲ)认为 sdLDLC 是一种新兴的心血管危险因素。但目前研究质疑调脂治疗降低 sdLDLC 水平能否降低心血管事件的发病风险。

本研究采用了大样本临床病例的对照试验,揭示了在经调脂治疗后 LDLC 水平达标的各组冠心病患者中, sdLDLC 水平与健康对照组相比无差异或稍降低,然而存在 sdLDLC/LDLC 比值增高的现象。有文献^[16]报道,经调脂治疗尤其行他汀类药物治疗后, sdLDLC 浓度及 LDL 颗粒大小、形态发生改变,主要降低大而轻 LDL 及中间型 LDL 的浓度,因此调脂治疗后 sdLDL 较调脂前水平降低, sdLDL/LDLC 比值较前升高。本研究中显示符合调脂标准即 LDLC \leq 3.37 mmol/L 冠心病患者中,仍有 2.3% 的 CHD 患者 sdLDLC 水平高于参考阈值上限, 7.7% 的 CHD 患者 sdLDLC/LDLC 比值高于参考阈值上限。同时符合强化调脂标准即 LDLC \leq 1.56 mmol/L 冠心病患者中,有 0.8% CHD 患者 sdLDLC 水平高于参考阈值上限,有 15.3% CHD 患者 sdLDLC/LDLC 比值高于参考阈值上限。因此调脂治疗后,血脂总水平降低,达到调脂标准,但依然存在 sdLDLC 水平,尤其 sdLDLC/LDLC 比值异常增高的现象,表明 sdLDLC 很容易被残留,这种异常可能与残存的心血管事件风险有关,可能是 CHD 患者经调脂治疗达标稳定状态下仍发生心血管事件的原因之一。

综上所述,本研究揭示调脂后冠心病 sdLDLC 水平与 TC、LDLC 水平密切相关,调脂后 LDLC 水平达标后,仍需要关注亚型 sdLDLC 水平的变化,特别

是 sdLDLC/LDLC 比值的变化。降低 sdLDLC 水平可能是最终降低 CHD 发生风险重要的指标之一,其机制和原因还需进行进一步的大样本前瞻性研究。

[参考文献]

- [1] 沈昊,金洁,陆赵阳,等. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 261-264.
- [2] Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study [J]. Clin Chem, 2010, 56(6): 967-976.
- [3] Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(15): 1448-454.
- [4] 中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 等. 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(8): 633-636.
- [5] 王骁腾,梁可意,孙敬雯,等. 新疆高脂血症病人证候分布特点及与血脂水平的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 567-569.
- [6] 王恺隼,李铁威,蒯亚晖,等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉粥样硬化特征的相关性分析[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(9): 674-678.
- [7] Bansal SK, Yadav R. A study of the extended lipid profile including oxidized LDL, small dense LDL, lipoprotein (a) and apolipoproteins in the assessment of cardiovascular risk in hypothyroid patients[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): C4-C8.
- [8] Fukushima Y, Hirayama S, Ueno T, et al. Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(15-16): 1423-427.
- [9] Dullaart RP, de Vries R, Lefrandt JD. Increased large VLDL and small LDL particles are related to lower bilirubin in type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Biochem, 2014, 47(16-17): 170-175.
- [10] Winkler K, Jacob S, Muller-Schewe T, et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus[J]. Atherosclerosis, 2012, 220(1): 189-193.
- [11] Bahadır MA, Oguz A, Uzunlulu M, et al. Effects of different statin treatments on small dense low-density lipoprotein in patients with metabolic syndrome[J]. J Atheroscler Thromb, 2009, 16(5): 684-690.
- [12] Makimura H, Feldpausch MN, Stanley TL, et al. Reduced growth hormone secretion in obesity is associated with smaller LDL and HDL particle size[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(2): 220-227.
- [13] Gentile M, Peluso R, Di Minno MN, et al. Association between small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(8): 2023-2029.
- [14] Rizzo M, Krayenbuhl PA, Pernice V, et al. LDL size and subclasses in patients with abdominal aortic aneurysm[J]. Int J Cardiol, 2009, 134(3): 406-408.
- [15] Oztas E, Caglar GS, Kaya C, et al. Association of anti-Müllerian hormone and small-dense low-density lipoprotein cholesterol with hepatosteatosis in young lean women with and without polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 182: 240-246.
- [16] Backes JM, Gibson CA. Effect of lipid-lowering drug therapy on small-dense low-density lipoprotein[J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(3): 523-526.

(此文编辑 曾学清)