

成人低密度脂蛋白亚型与颈动脉内膜中膜厚度的关系

刘广彬, 夏光伟, 龚开政, 张振刚

(扬州大学附属医院 扬州市第一人民医院, 江苏省扬州市 225001)

[关键词] 低密度脂蛋白亚型; 小而密低密度脂蛋白; 颈动脉内膜中膜厚度

[摘要] **目的** 评价 Lipoprint 法检测的低密度脂蛋白 (LDL) 亚型对颈动脉内膜中膜厚度 (CA-IMT) 的预测价值。**方法** 回顾性分析扬州大学附属医院心内科住院患者 175 例, 平均年龄 67 岁, 其中男性 106 例 (60.6%), 女性 69 例 (39.4%)。所有患者应用 Lipoprint 脂蛋白分类检测系统对 LDL 细分类胆固醇及血脂四项定量分析, 应用彩色多普勒超声检测仪测量颈总动脉内膜中膜厚度, 分别比较传统危险因素下各分组间血脂水平及 CA-IMT 的差异。通过线性相关分析 CA-IMT 与传统危险因素及 LDL 各亚型的相关性, 应用 Logistic 回归方法评估 LDL 亚型对 CA-IMT 的预测价值。**结果** 与男性比较, 女性患者 LDL4 水平偏低 ($P < 0.05$), CA-IMT 低于男性 ($P < 0.01$)。合并高血压及糖尿病等传统危险因素的患者小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 及其亚型、CA-IMT 均高于正常对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相关分析显示 CA-IMT 与性别呈负相关 ($P < 0.05$), 与总胆固醇 (TC)、LDL、非高密度脂蛋白 (non-HDL) 呈正相关 ($P < 0.05$); 与 sdLDL 及 LDL 亚型 LDL3、LDL4 呈显著正相关 ($P < 0.01$)。CA-IMT 还与传统危险因素吸烟呈正相关 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示 LDL、sdLDL 以及 sdLDL 亚型 LDL3、LDL4 为 CA-IMT 增厚的独立预测因素。**结论** sdLDL 及其亚型与 CA-IMT 相关, 对动脉粥样硬化有预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between low density lipoprotein subfractions and carotid artery intima-media thickness in adults

LIU Guangbin, XIA Guangwei, GONG Kaizheng, ZHANG Zhengang

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Yangzhou University & the First People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[KEY WORDS] low density lipoprotein subfractions; small and dense low-density lipoprotein; carotid artery intima-media thickness

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the predictive value of low density lipoprotein subfractions detected by lipoprint method for carotid artery intima-media thickness (CA-IMT). **Methods** A retrospective analysis of 175 patients in the department of cardiology of our hospital, the average age was 67 years, including 106 males (60.6%) and 69 females (39.4%). In all patients lipoprint lipoprotein classification detection system was used for low density lipoprotein (LDL) subfractions of cholesterol and four types of blood lipids, the color Doppler ultrasound detector was used to measure the thickness of the carotid artery intima-media, the differences in blood lipid levels and CA-IMT between groups under traditional risk factors were compared. Linear correlation analysis was used to evaluate the relationship between CA-IMT and traditional risk factors and low-density lipoprotein subfractions. Logistic regression analysis was used to evaluate the predictive value of low-density lipoprotein subfractions in CA-IMT. **Results** Compared with males, the LDL4 level was lower in female patients ($P < 0.05$), and the CA-IMT was lower than that in males ($P < 0.01$). The small, dense low-density lipoprotein (sdLDL), subfractions and CA-IMT of patients with traditional risk factors such as hypertension and diabetes were higher than the normal group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that CA-IMT was negatively correlated with gender ($P < 0.05$), and positively correlated with total

[收稿日期] 2018-08-03

[修回日期] 2018-10-03

[基金项目] 中华医学会心血管分会领航基金项目 (LHJJ20140321)

[作者简介] 刘广彬, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 18994872327@189.cn。龚开政, 博士, 主任医师, 研究方向为心肌成纤维细胞的分子调控与临床意义, E-mail 为 yungkzh@163.com。张振刚, 博士, 主任医师, 研究方向为缺血预处理心肌保护机制, E-mail 为 zhgzg@yzcn.net。

cholesterol (TC), LDL and non high density lipoprotein (non-HDL) ($P<0.05$); and it was positively correlated with sdLDL, low-density lipoprotein subfractions LDL3, LDL4 ($P<0.01$). CA-IMT was also positively correlated with traditional risk factors smoking ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that LDL, sdLDL and sdLDL subfractions LDL3 and LDL4 were independent predictors of CA-IMT thickening. **Conclusion** Small, dense low-density lipoprotein and its subfractions have a correlation with CA-IMT and have predictive value for atherosclerosis.

动脉粥样硬化性疾病是目前危害人类健康的最常见疾病,研究证实,总胆固醇水平特别是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平是动脉粥样硬化最重要的危险因素,但是常规血脂检测方法测定 LDL 水平并不能完全预测动脉粥样硬化的风险,心脑血管疾病的剩余风险仍较高^[1]。研究发现,LDL 可细分诸多亚组分,通过 Lipoprint 脂蛋白分类检测系统可对 LDL 细分类为 LDL1-LDL7,其中 LDL3-LDL7 被称为小而密的低密度脂蛋白 (small and dense low-density lipoprotein, sdLDL),其被认为是动脉粥样硬化更好的预测因子,即使总的 LDL 水平显示正常,其中 sdLDL 仍可使患心血管疾病的风险增加 3 倍以上^[2-4]。本研究通过分析 LDL3~LDL7 各亚型与颈动脉内膜中膜厚度(carotid artery intima-media thickness, CA-IMT)之间的关系,评估 sdLDL 及其各亚型对 CA-IMT 的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 10 月~2018 年 5 月间入住我院心内科并行 LDL 亚型检测及颈动脉超声检查的患者 175 例,年龄 30~92 岁,平均 67 岁,其中男性 106 例(60.6%),年龄 65.8 ± 12.9 岁;女性 69 例(39.4%),年龄 69.6 ± 9.5 岁。患者中合并冠心病 134 例(63.4%),其中急性心肌梗死 32 例,不稳定型心绞痛 71 例,稳定性冠心病患者 31 例。仅 5.7% 的患者入院前服用他汀类降脂药物。排除标准:(1)家族性高脂血症患者;(2)颈动脉内膜剥脱或颈动脉支架手术患者;(3)各种疾病终末状态或恶液质患者。

1.2 方法

观察患者一般临床资料、动脉粥样硬化危险因素,通过 Lipoprint 脂蛋白分类检测系统,应用高分辨率聚丙烯酰胺凝胶电泳检测方法,对 LDL 细分类胆固醇及血脂四项定量分析。同时,通过 GE vivid E9 彩色多普勒超声分析仪测量 CA-IMT。根据动脉粥样硬化常规危险因素分组,比较组间血脂及 LDL 亚分类和 CA-IMT 的差异。进一步通过相关分析及

Logistic 回归的方法分析 CA-IMT 与传统危险因素、脂蛋白亚分类之间的关系,评估 LDL 亚型对 CA-IMT 的预测价值。

1.3 统计学方法

使用 SPSS19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $T<5$ 的数据采用 Fisher 确切概率法统计,相关因素分析采用 Spearman 相关分析,应用 Logistic 回归分析筛选单因素变量,有统计学意义的变量进入多因素 Logistic 回归分析得出颈动脉内膜中膜增厚的独立危险因素,计算回归系数 B 及 95% 可信区间(95%CI), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分组患者临床资料

与男性比较,女性患者年龄偏大,LDL 亚型 LDL4 偏低($P<0.05$),CA-IMT 低于男性($P<0.01$;表 1)。高血压及糖尿病患者 sdLDL 及亚型、CA-IMT 均高于正常对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。患者的 LDL 分类检测图谱如图所示(图 1)。

2.2 CA-IMT 与脂蛋白亚型及其他危险因素的相关性分析

与女性相比,男性患者颈动脉内膜中膜增厚更明显($P<0.01$,表 2)。CA-IMT 与总胆固醇(total cholesterol,TC)、LDL、非高密度脂蛋白(non-HDL)呈正相关($P<0.05$),与 sdLDL 及 LDL 亚型 LDL3、LDL4 呈显著正相关($P<0.01$,表 2)。CA-IMT 还与传统危险因素吸烟呈正相关($P<0.05$,表 2)。因仅少数患者入院前使用他汀类降脂药物,未发现这部分患者的 CA-IMT 与他汀类药物的使用有相关性。

2.3 CA-IMT 危险因素的 Logistic 回归分析

以 CA-IMT 为因变量,患者一般临床特征、传统危险因素、血脂四项、LDL 及亚型为自变量进行单因素 Logistic 分析,筛选有统计学意义的变量(表 3),将筛选出的变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,LDL、sdLDL 以及 sdLDL 亚型 LDL3、LDL4 为颈动脉内膜中膜增厚的独立预测因素(表 4)。

表 1. 不同分组患者的临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data of patients in different groups

临床资料	性别		高血压		糖尿病	
	男性(<i>n</i> = 106)	女性(<i>n</i> = 69)	有(<i>n</i> = 127)	无(<i>n</i> = 48)	有(<i>n</i> = 106)	无(<i>n</i> = 69)
年龄(岁)	65.8±12.9	69.6±9.5 ^a	66.8±11.3 ^b	63.6±12.5	65.8±12.9	69.6±9.5
BMI(kg/m ²)	24.37±5.60	23.33±4.40	24.37±4.83	22.87±5.85	24.37±5.60	23.33±4.40
HbA1c(%)	6.63±1.61	6.73±1.26	6.77±1.52	6.42±1.33	6.63±1.61	6.73±1.26
UA(mmol/L)	391.37±120.35	347.05±135.92	388.50±124.11 ^b	355.00±132.02	391.37±120.35	347.05±135.92
VLDL(mg/dL)	26.25±13.13	26.89±12.33	26.25±13.70	27.22±9.79	26.25±13.13	26.89±12.33
IDLC(mg/dL)	9.51±7.52	9.52±8.25	8.73±7.72 ^b	11.76±7.63	9.51±7.52	9.52±8.25
IDLB(mg/dL)	7.68±5.26	9.28±5.99	7.92±5.44	9.39±5.94	7.68±5.26	9.26±5.99
IDLA(mg/dL)	7.59±6.03	9.32±6.46	8.24±6.38	8.34±5.88	7.59±6.03	9.32±6.46
LDL1(mg/dL)	15.78±10.77	17.52±9.16	16.65±10.86	16.00±8.16	15.78±10.77	17.52±9.16
LDL2(mg/dL)	15.49±8.80	16.93±8.80	15.96±9.37	16.31±7.19	15.49±8.80	16.93±8.80
LDL3(mg/dL)	8.38±6.69	7.96±5.99	8.38±6.54	7.77±6.09	8.38±6.69	7.96±5.99
LDL4(mg/dL)	3.92±5.18	2.46±3.91 ^a	3.61±4.47	2.67±4.67	3.92±5.18	2.46±3.91
LDL5(mg/dL)	0.79±1.82	0.70±20.3	0.81±1.85	0.60±2.03	0.79±1.82	0.70±2.03
LDL6(mg/dL)	0.07±0.37	0.14±0.64	0.10±0.46	0.08±0.57	0.07±0.37	0.14±0.64
LDL7(mg/dL)	0.04±0.30	0.10±0.42	0.07±0.38	0.04±0.28	0.04±0.30	0.10±0.42
sdLDL(mg/dL)	13.20±12.25	11.36±9.66	12.97±11.56	11.17±10.62	13.20±12.25	11.36±9.66
HDL(mg/dL)	30.51±12.32	33.68±11.86	32.20±12.58	30.60±11.20	30.51±12.32	33.68±11.86
TC(mmol/L)	3.27±0.96	3.54±0.88	3.38±0.97	3.37±0.86	3.27±0.96	3.54±0.88
LDL(mmol/L)	1.77±0.68	1.89±0.62	1.80±0.67	1.84±0.64	1.77±0.68	1.89±0.62
non-HDL(mmol/L)	2.47±0.80	2.67±0.82	2.54±0.84	2.57±0.75	2.47±0.80	2.67±0.82
TG(mmol/L)	1.81±1.42	1.81±1.33	1.87±1.48	1.64±1.06	1.81±1.42	1.81±1.33
CA-IMT(mm)	0.84±0.21	0.74±0.16 ^a	0.81±0.20	0.77±0.19	0.84±0.21	0.74±0.16

a 为 $P<0.05$,与男性相比;b 为 $P<0.05$,与无高血压相比。

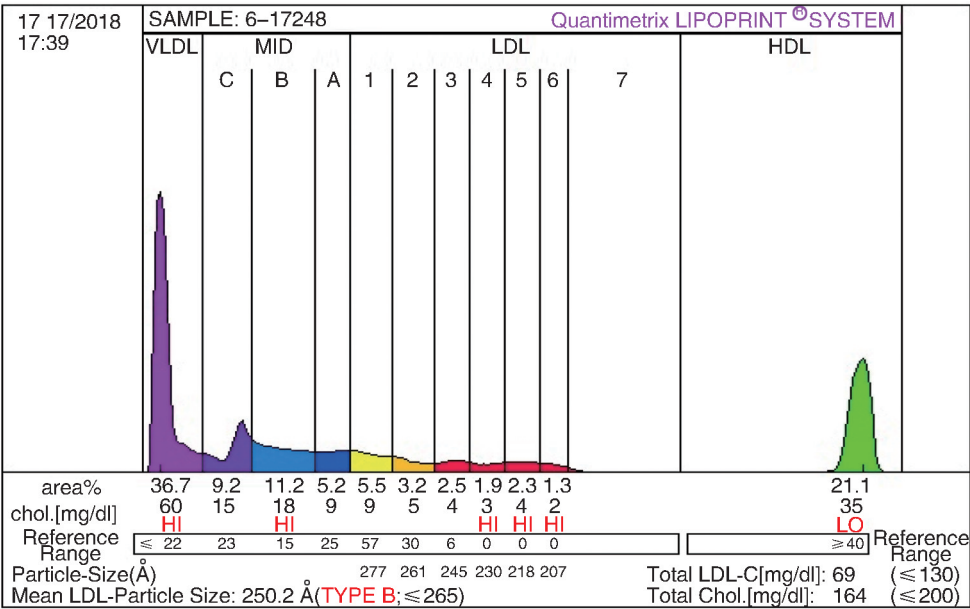


图 1. LDL 脂蛋白细分类检测图谱

Figure 1. LDL lipoprotein subfractions detection map

表 2. CA-IMT 与脂蛋白亚型及其他危险因素的相关性 ($n=175$)Table 2. Correlation between carotid intima-media thickness and lipoprotein subfractions and other risk factors ($n=175$)

危险因素	相关系数	P 值
性别	-0.230	0.002
年龄	0.77	0.314
VLDL	0.013	0.868
IDL	0.024	0.761
IDL	0.049	0.541
IDL	0.060	0.456
LDL1	0.124	0.101
LDL2	0.089	0.242
LDL3	0.214	0.004
LDL4	0.263	0.000
LDL5	0.081	0.284
LDL6	0.082	0.280
LDL7	0.116	0.126
sdLDL	0.201	0.008
HDL	0.064	0.403
TC	0.171	0.024
LDL	0.193	0.011
non-HDL	0.178	0.018
TG	0.048	0.532
高血压	0.099	0.191
糖尿病	0.063	0.406
吸烟	0.171	0.024
BMI	0.020	0.801
HbA1c	0.086	0.274
UA	0.020	0.797
使用降脂药物	0.028	0.835

表 3. 颈动脉内膜中膜增厚的单因素 Logistic 回归分析 ($n=175$)Table 3. Univariate logistic regression analysis of carotid intima-media thickness ($n=175$)

因素	B(回归系数)	标准误	P 值	95%CI
性别	-0.100	0.031	0.001	-0.160~-0.040
LDL2	0.004	0.002	0.035	0.000~0.007
LDL3	0.010	0.002	0.000	0.006~0.015
LDL4	0.016	0.003	0.000	0.010~0.022
sdLDL	0.006	0.001	0.000	0.004~0.009
TC	0.051	0.016	0.002	0.020~0.083
LDL	0.092	0.022	0.000	0.048~0.136
non-HDL	0.064	0.018	0.001	0.028~0.100
吸烟	0.073	0.033	0.026	0.009~0.137

表 4. CA-IMT 的多因素 logistic 回归分析 ($n=175$)Table 4. Multivariate logistic regression analysis of carotid intima-media thickness ($n=175$)

因素	B(回归系数)	标准误	P 值	95%CI
性别	-0.056	0.033	0.089	-0.120~0.009
LDL2	0.000	0.003	0.942	-0.006~0.006
LDL3	0.023	0.008	0.005	0.007~0.039
LDL4	0.045	0.011	0.000	0.022~0.068
sdLDL	0.024	0.007	0.001	0.009~0.039
TC	0.008	0.046	0.863	-0.082~0.098
LDL	0.136	0.049	0.006	0.040~0.232
non-HDL	-0.069	0.064	0.288	-0.196~0.059
吸烟	0.041	0.033	0.211	-0.024~0.106

3 讨论

血浆 LDL 水平被认为是动脉粥样硬化最重要的危险因素,但常规方法检测 LDL 水平对动脉硬化性疾病的预测仍有局限。部分心血管疾病患者血脂检查正常,甚至 LDL 水平正常的患者仍有很高的心血管疾病发生风险。已有研究证实 sdLDL 与动脉粥样硬化以及心脑血管疾病的发生发展密切相关,调脂治疗可通过降低 sdLDL 水平及 sdLDL/LDL 比值降低冠心病的发生风险^[2,5-8]。由于检测方法的限制,临床较少对 sdLDL 进一步细分,目前通过高分辨聚丙烯酰胺凝胶电泳 Lipoprint 系统可将 LDL 细分为 LDL1-LDL7 亚型,其中 1 型和 2 型通常被认为是“正常”的 LDL,他们负责正常的胆固醇运输,3-7 型被认为是“非正常”的 LDL,即 sdLDL,它们更易被氧化,与 LDL 受体的亲和力更低,血浆半衰期更长,更容易穿过血管壁在内皮下沉积形成斑块,从而导致心脑血管疾病的发生。

LDL 在血管壁的沉积是动脉粥样硬化发生、发展的主要机制,已有较多研究证实 sdLDL 与 CA-IMT 有明显的相关性^[9-12],但 sdLDL 各亚型与动脉粥样硬化关系的研究较少。本研究结果显示血浆 TC、LDL、non-HDL 等指标与颈动脉内膜中膜增厚呈明显的相关性,其中 sdLDL 及其亚型 LDL3、LDL4 显示出与 CA-IMT 有更显著的相关性,研究结果证实 sdLDL 及其亚型是导致动脉粥样硬化更严重的危险因素。本研究中,因 sdLDL 亚型数量主要由 LDL3 和 LDL4 构成,LDL5-LDL7 脂蛋白所占比例较小,统计分析未发现其与 CA-IMT 明显的相关性。通过 Logistic 回归分析我们发现,在排除其他干扰因素后,sdLDL 及其亚型 LDL3、LDL4 是 CA-IMT 增厚的

独立危险因素,或可作为动脉粥样硬化性疾病新的预测因素或干预治疗的新靶点。

研究还发现 CA-IMT 与性别相关,男性患者 CA-IMT 显著高于女性。本研究证实性别差异对动脉粥样硬化的影响,但多因素分析未能证实性别对动脉粥样硬化的独立预测价值,可能男性患者更易合并多种危险因素聚集,而多重危险因素聚集更易合并动脉粥样硬化性疾病。也有研究比较不同性别和年龄患者 sdLDL 颗粒含量的差异,结果显示男性患者 LDL 颗粒直径小于女性,继而引起 sdLDL 颗粒含量增多,因而性别与动脉粥样硬化的关系可能并不简单基于 sdLDL 含量的多少^[13-15],因此,性别与 sdLDL 及其亚型的关系仍需进一步研究的证实。

[参考文献]

- [1] 米春芳,刘庆平. 血浆低密度脂蛋白和高密度脂蛋白亚组分的临床意义及检测研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(10): 1054-1060.
- [2] 陈薇,马培,张真路,等. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(6): 600-604.
- [3] 米春芳,刘庆平. 心肌梗死患者血清低密度脂蛋白亚组分及与临床生物化学指标的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(11): 1120-1125.
- [4] Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80(2): 219-230.
- [5] Shen Hao, Xu Li, Lu Jingfen, et al. Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population [J]. Lipids Health Dis, 2015, 14: 137.
- [6] Aoki T, Yagi H, Sumino H, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects [J]. Clin Chim Acta, 2015, 442: 110-114.
- [7] Stpierre A C, Cantin B, Dagenais G R, et al. Low-density

lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(3): 553-559.

- [8] Zhao C X, Cui Y H, Qiao F, et al. Small dense low-density lipoproteins and associated risk factors in patients with stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(1): 99-104.
- [9] Alabakovska SB, Tosheska KN, Spiroski MZ, et al. Low density lipoprotein size in relation to carotid intima-media thickness in coronary artery disease[J]. Bratisl Lek Listy, 2012, 113: 87-91.
- [10] Hayashi Y, Okumura K, Matsui H, et al. Impact of low-density lipoprotein particle size on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2007, 56: 608-613.
- [11] Inukai T, Yamamoto R, Suetsugu M, et al. Small low-density lipoprotein and small low-density lipoprotein/total low-density lipoprotein are closely associated with intima-media thickness of the carotid artery in type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications, 2005, 19: 269-275.
- [12] Kwon S W, Yoon S J, Kang T S, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome [J]. Yonsei Med J, 2006, 47(3): 405-414.
- [13] Nikkila M, Pitkajarvi T, Koivula T, et al. Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men[J]. Atherosclerosis, 1996, 19(2): 181-190.
- [14] Bédard A, Corneau L, Lamarche B, et al. Sex differences in the impact of the mediterranean diet on LDL particle size distribution and oxidation [J]. Nutrients, 2015, 7(5): 3705-3723.
- [15] Lakshmy R, Dorairaj P, Tarik M, et al. LDL particle heterogeneity, and its association with other established cardiovascular risk factors in a young Indian industrial population[J]. Heart Asia, 2012, 4(1): 141-145.

(此文编辑 许雪梅)