

本文引用: 姬劲锐, 薛斌, 陈文山, 等. 血浆残粒脂蛋白胆固醇水平对 2 型糖尿病患者外周动脉疾病发生及严重程度的相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 683-689. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.08.006.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-08-0683-07

· 临床研究 ·

## 血浆残粒脂蛋白胆固醇水平对 2 型糖尿病患者外周动脉疾病发生及严重程度的相关性分析

姬劲锐, 薛斌, 陈文山, 吴雷, 万冬宇, 刘恒亮

河南中医药大学第五临床医学院 河南中医药大学人民医院, 河南省郑州市 450000

**[摘要]** **[目的]** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆残粒脂蛋白胆固醇(RLP-C)与外周动脉疾病(PAD)的发生及严重程度的相关性。**[方法]** 选取 2022 年 5 月—12 月在河南中医药大学人民医院内分泌科及心血管内科就诊且资料完整的 392 例 T2DM 患者,根据有无 PAD 分为 PAD 组( $n=203$ )和无 PAD 组( $n=189$ ),收集两组一般临床资料,比较组间 RLP-C 水平差异,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 RLP-C 与 PAD 之间的相关性,绘制 ROC 曲线分析 RLP-C 对 PAD 的预测价值。**[结果]** 与无 PAD 组相比,PAD 组的 RLP-C 水平明显升高( $P<0.001$ ); RLP-C 水平与 PAD 的严重程度呈正相关( $r=0.443, P<0.001$ );多因素 Logistic 回归分析发现,RLP-C 水平升高是 T2DM 发生 PAD 的主要危险因素( $P<0.001$ );RLP-C 水平预测 T2DM 合并 PAD 的曲线下面积(AUC)为 0.860 (95% CI: 0.824~0.896,  $P<0.001$ );预测 PAD 发生的最佳 RLP-C 水平临界值为 0.67 mmol/L。**[结论]** RLP-C 水平与 T2DM 患者 PAD 的发生及严重程度呈正相关,且是 PAD 发生的独立危险因素,RLP-C 水平 $>0.67$  mmol/L 时 T2DM 患者发生 PAD 的风险增加。

**[关键词]** 残粒脂蛋白胆固醇; 2 型糖尿病; 外周动脉疾病; 预测价值

**[中图分类号]** R5

**[文献标识码]** A

### Predictive value of residual lipoprotein cholesterol in the occurrence and severity of peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Ji Jinrui, Xue Bin, Chen Wenshan, Wu Lei, Wan Dongyu, Liu Hengliang

The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine & People's Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the correlation between residual lipoprotein cholesterol (RLP-C) and the occurrence and severity of peripheral arterial disease (PAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 392 T2DM patients with complete data who attended the Department of Endocrinology and the Department of Cardiovascular Medicine of People's Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from May 2022 to December 2022 were selected and classified into PAD group ( $n=203$ ) and non-PAD group ( $n=189$ ). General clinical data were collected between the groups, the difference of RLP-C level was compared between the two groups, the correlation between RLP-C and PAD was examined by using univariate and multivariate Logistic regression analysis, and ROC curve was plotted to analyze the predictive value of RLP-C for PAD. **Results** Compared with non-PAD group, RLP-C level was significantly higher in PAD group ( $P<0.001$ ); RLP-C was positively correlated with the severity of PAD ( $r=0.443, P<0.001$ ); Multifactorial Logistic regression analysis revealed that RLP-C was a major risk factor for the development of PAD in T2DM ( $P<0.001$ ); The area under the curve (AUC) of RLP-C level prediction for T2DM combined with PAD was 0.860 (95% CI: 0.824~0.896,  $P<0.001$ ); The optimal RLP-C threshold for predicting the development of PAD was 0.67 mmol/L. **Conclusion** RLP-C level was positively associated with the occurrence and severity of PAD in patients with T2DM, and RLP-C was an independent risk factor for the development of PAD. In addition, RLP-C $>0.67$  mmol/L

[收稿日期] 2023-11-07

[修回日期] 2023-12-30

[基金项目] 河南省重点研发与推广专项(222102310345);河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200678)

[作者简介] 姬劲锐, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为脂代谢与动脉硬化性心血管疾病。通信作者刘恒亮, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病介入治疗, E-mail: hnzzjir@163.com。

increased the risk of PAD in T2DM patients.

[KEY WORDS] residual lipoprotein cholesterol; type 2 diabetes mellitus; peripheral arterial disease; predictive value

外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是一种由动脉硬化引起外周动脉狭窄或闭塞性疾病,最终导致下肢血运障碍,严重影响患者的身体健康和日常生活<sup>[1]</sup>。目前全球 PAD 患病人数超 2 亿人,其发病数逐年升高,55 岁以上人群的发病率为 10%~25%<sup>[2]</sup>。糖尿病是动脉硬化进展的主要危险因素之一, PAD 的发病率随着糖尿病的发生而增加,糖尿病合并 PAD 预后更差,因此早期诊治对减少主要不良肢体事件(major adverse limb event, MALE)有重要价值<sup>[3]</sup>。血小板/高密度脂蛋白比值(platelet to high density lipoprotein ratio, PHR)、单核细胞/高密度脂蛋白比值(monocyte to high density lipoprotein ratio, MHR)最近被认为是新型的炎症标志物,与动脉硬化性心血管疾病、缺血性脑卒中、癌症、慢性肾脏疾病、帕金森病等的发生、发展和预后有关<sup>[4-5]</sup>。踝臂指数(ankle brachial index, ABI)测定能评估下肢动脉硬化患者的下肢血供情况及血管状况,对 PAD 的早期防治有积极的指导意义<sup>[6]</sup>,但是 ABI 在早期检测 PAD 的敏感性有限。目前尚缺乏早期发现糖尿病患者 PAD 的有效手段。

残粒脂蛋白胆固醇(residual lipoprotein cholesterol, RLP-C)是富含甘油三酯的脂蛋白残余物中的胆固醇,已被证实独立于传统的脂质指标[低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)]与动脉硬化密切相关<sup>[7]</sup>。目前大量临床研究证实,高 RLP-C 水平与缺血性心脏病和缺血性脑卒中的风险之间存在关联,降低这些脂蛋白可以减少动脉硬化性心脑血管事件<sup>[8-10]</sup>。最近的一项研究显示, RLP-C 水平升高导致 PAD 发生风险增加 5 倍<sup>[11]</sup>。鉴于近年来 RLP-C 在动脉硬化中的价值越来越受到关注,且目前还少有研究探讨 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)这类特定人群中 RLP-C 是否与 PAD 的发生及严重程度相关,因此,本研究旨在探究两者之间的相关性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2022 年 5 月—12 月在河南中医药大学人民医院内分泌科及心血管内科就诊的 413 例 T2DM

患者进行回顾性分析,排除 21 例临床资料不完整患者后,最终共纳入 392 例患者。纳入标准:符合 T2DM 的诊断标准<sup>[12]</sup>。排除标准:先天性心脏病;脑血管病史;糖尿病急性并发症(如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态和乳酸中毒);严重肝肾功能不全;恶性肿瘤病史;风湿免疫性疾病;ABI>1.4;未明确的糖尿病类型或非 T2DM;既往非创伤性下肢截肢;临床资料不完整。本研究经河南中医药大学第五临床医学院医学伦理委员会批准。

### 1.2 一般资料及分组

所有患者入院后收集年龄、性别、既往病史、服药情况等临床资料,并于第 2 天清晨空腹状态下抽取肘静脉血,常温下 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清/血浆。采用激光散射法检测血小板(platelet, PLT),采用酶法检测尿酸(uric acid, UA)、血清肌酐(serum creatinine, SCr),免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP),采用氧化酶法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),离子交换色谱法检测糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c),放射免疫法检测 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、LDLC。

体质指数(body mass index, BMI)根据公式  $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$  计算得出;吸烟史定义为目前吸烟或既往有吸烟史而戒烟未滿 3 年;饮酒史定义为饮用白酒 >40 g/d;高血压史定义为连续 3 天同一时间在安静休息状态下测量收缩压  $\geq 140$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 90$  mmHg 或既往有高血压病史,目前正在服用降血压药物;糖尿病病程定义为自发现并确诊为糖尿病开始;  $RLP-C(\text{mmol/L}) = TC(\text{mmol/L}) - [LDLC(\text{mmol/L}) + HDLC(\text{mmol/L})]$ <sup>[13]</sup>;  $non-HDLC(\text{mmol/L}) = TC(\text{mmol/L}) - HDLC(\text{mmol/L})$ <sup>[14]</sup>;甘油三酯葡萄糖乘积(triglyceride-glucose, TyG)指数计算参考文献<sup>[15]</sup>。

根据入组患者有无 PAD 分为 PAD 组( $n=203$ )和无 PAD 组( $n=189$ );通过血管彩超评估外周动脉硬化程度将 PAD 患者分为轻度组( $n=103$ )、中度组( $n=47$ )和重度组( $n=53$ )。

### 1.3 ABI 测定

对纳入研究的每个患者都进行了 PAD 症状史的评估。对有 PAD 症状的患者进行 ABI 测定<sup>[6]</sup>。

ABI 以踝臂动脉收缩压的比值计算。ABI 的计算方法通过测量踝部胫后动脉或胫前动脉以及肱动脉的收缩压,得到踝部动脉压与肱动脉压之间的比值<sup>[16]</sup>。

#### 1.4 外周动脉硬化程度评估

对有 PAD 症状或 ABI<0.9 的患者,将通过下肢动脉血管彩超进一步评估股总动脉、股动脉分叉处、腘动脉、胫骨后动脉、足背动脉情况。血管病理评价及评分详见表 1<sup>[17]</sup>。PAD 程度按总分数进行分类:0 分为正常;<10 分为轻度;10~20 分为中度;>20 分为重度。

表 1. 血管病理评价及评分

Table 1. Vascular pathology evaluation and scores

单位:分

| 血管病理评价                      | 评分 |
|-----------------------------|----|
| 动脉内膜厚度                      |    |
| 正常(<1 mm)                   | 0  |
| 中度增厚(1~1.2 mm)              | 1  |
| 严重增厚(>1.2 mm)               | 2  |
| 硬化                          |    |
| 正常                          | 0  |
| 轻度硬化(内膜未增厚,回声增加,无斑块)        | 1  |
| 中度至重度硬化(轻度硬化,伴有斑块或狭窄)       | 2  |
| 斑块                          |    |
| 正常(无斑块形成)                   | 0  |
| 单个斑块                        | 1  |
| 大量斑块                        | 2  |
| 分散斑块                        | 3  |
| 狭窄                          |    |
| 正常                          | 0  |
| 轻度狭窄(狭窄<50%)                | 1  |
| 中度(50%≤狭窄<75%)或重度狭窄(狭窄≥75%) | 2  |
| 闭塞(无血流)                     | 3  |

#### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 及 Graph Pad Prism 6 统计学软件进行数据处理。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验或 Mann-Whitney  $U$  检验。采用 Pearson 相关分析 RLP-C 及其他血脂指标与 PAD 的关系。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析来检验 RLP-C 与 PAD 之间的相关性,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,

ROC)曲线分析 RLP-C 对 PAD 的预测价值。以双侧  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PAD 组与无 PAD 组间一般临床资料比较

在纳入的 392 例 T2DM 患者中,203 例患有 PAD(PAD 组),189 例没有 PAD(无 PAD 组)。与无 PAD 组患者相比,PAD 组患者年龄、糖尿病病程、收缩压、舒张压、SCr、hs-CRP、RLP-C、PHR、MHR 水平增高(均  $P<0.05$ ),PAD 组患者高血压患病率较高( $P<0.05$ ),估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、HDLC 水平降低(均  $P<0.05$ ),两组间在血糖控制方式方面比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表 2)。

表 2. PAD 组与无 PAD 组间一般临床资料比较

Table 2. Comparison of general clinical data between PAD group and non-PAD group

| 项目  | 无 PAD 组<br>( $n=189$ ) | PAD 组<br>( $n=203$ ) | $P$    |
|---|------------------------|----------------------|--------|
| 年龄/岁  | 58.92±5.35             | 65.34±5.11           | <0.001 |
| 男性/[例(%)]   | 108(57.1)              | 110(54.1)            | 0.556  |
| 体质指数/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )                         | 25.52±3.51             | 26.02±3.15           | 0.138  |
| 吸烟史/[例(%)]  | 74(39.2)               | 86(42.4)             | 0.518  |
| 饮酒史/[例(%)]  | 90(47.6)               | 103(50.7)            | 0.537  |
| 高血压史/[例(%)]   | 106(65.1)              | 156(76.8)            | <0.001 |
| 糖尿病病程/年   | 10.64±3.35             | 12.23±3.75           | <0.001 |
| 收缩压/mmHg  | 128.13±7.36            | 132.58±7.45          | <0.001 |
| 舒张压/mmHg  | 84.96±6.77             | 86.47±5.86           | 0.019  |
| 他汀类药物/[例(%)]  | 33(17.5)               | 41(20.2)             | 0.148  |
| 血糖控制方式/[例(%)]   |                        |                      | <0.001 |
| 胰岛素   | 26(13.8)               | 45(22.2)             |        |
| 口服降糖药   | 112(59.2)              | 90(44.3)             |        |
| 胰岛素+口服降糖药   | 26(13.8)               | 56(27.6)             |        |
| 仅饮食控制   | 25(13.2)               | 13(6.4)              |        |
| PLT/( $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )                    | 222.24±13.41           | 223.85±14.56         | 0.257  |
| UA/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )                         | 314.46±51.41           | 319.23±55.67         | 0.380  |
| SCr/( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )                        | 65.31±10.13            | 71.64±12.57          | <0.001 |
| eGFR/[ $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] | 102.67±23.58           | 92.35±28.15          | <0.001 |
| hs-CRP/( $\text{mg}/\text{L}$ )                         | 1.18±0.94              | 2.12±1.08            | <0.001 |
| FBG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )                          | 9.87±1.27              | 9.93±1.30            | 0.645  |
| HbA1c/%   | 8.12±1.27              | 8.15±1.31            | 0.818  |
| TG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )                           | 1.67±0.45              | 1.64±0.42            | 0.495  |
| TC/( $\text{mmol}/\text{L}$ )                           | 4.28±0.73              | 4.31±0.76            | 0.691  |
| HDLC( $\text{mmol}/\text{L}$ )                          | 1.03±0.28              | 0.96±0.21            | 0.005  |
| LDLC/( $\text{mmol}/\text{L}$ )                         | 2.63±0.65              | 2.66±0.86            | 0.698  |
| RLP-C/( $\text{mmol}/\text{L}$ )                        | 0.53±0.19              | 0.78±0.14            | <0.001 |

续表

| 项目                           | 无 PAD 组<br>(n=189) | PAD 组<br>(n=203) | P      |
|------------------------------|--------------------|------------------|--------|
| non-HDLc/(mmol/L)            | 3.31±0.92          | 3.36±0.95        | 0.597  |
| TyG 指数                       | 7.64±0.29          | 7.67±0.35        | 0.358  |
| PHR/(×10 <sup>9</sup> /mmol) | 9.84±7.19          | 11.34±4.74       | 0.015  |
| MHR/(×10 <sup>9</sup> /mmol) | 0.13±0.11          | 0.23±0.10        | <0.001 |

## 2.2 PAD 不同动脉硬化程度组一般临床资料比较

PAD 不同动脉硬化程度组患者在年龄、血糖控制方式方面差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),随着

PAD 病变程度的加重,PLT、UA、SCr、hs-CRP、RLP-C、PHR、MHR、下肢动脉严重程度评分呈上升趋势(均  $P < 0.05$ ),eGFR、HDLc 呈下降趋势(均  $P < 0.05$ ;表 3)。

## 2.3 RLP-C 及其他血脂指标与 PAD 严重程度的相关性分析

Pearson 相关分析 RLP-C 及其他血脂指标(TG、TC、HDLc、LDLc、non-HDLc)与 PAD 严重程度的关系,结果表明 RLP-C( $r=0.443, P < 0.001$ )、TG( $r=0.111, P=0.012$ )与 PAD 严重程度呈正相关,HDLc 与 PAD 严重程度呈弱的负相关( $r=-0.221, P=0.002$ ;表 4)。

表 3. PAD 患者各亚组间一般临床资料比较

Table 3. Comparison of general clinical data between subgroups of the PAD patients

| 项目                                      | 轻度组(n=103)   | 中度组(n=47)               | 重度组(n=53)                 | P      |
|---|--------------|-------------------------|---------------------------|--------|
| 年龄/岁                                    | 63.54±5.40   | 67.40±5.35 <sup>a</sup> | 65.36±5.35                | 0.012  |
| 男性/[例(%)]                               | 61(59.2)     | 27(57.4)                | 28(52.8)                  | 0.746  |
| 体质指数/(kg/m <sup>2</sup> )               | 25.54±2.89   | 25.59±3.11              | 26.02±3.05                | 0.622  |
| 吸烟史/[例(%)]                              | 28(27.2)     | 14(29.8)                | 11(20.8)                  | 0.555  |
| 饮酒史/[例(%)]                              | 25(24.3)     | 12(25.5)                | 18(33.9)                  | 0.419  |
| 高血压史/[例(%)]                             | 53(51.5)     | 31(68.1)                | 39(73.6) <sup>a</sup>     | 0.019  |
| 糖尿病病程/年                                 | 10.21±2.41   | 11.11±2.93              | 12.53±3.20 <sup>ab</sup>  | <0.001 |
| 收缩压/mmHg                                | 130.43±6.67  | 132.40±6.71             | 132.53±6.05               | 0.085  |
| 舒张压/mmHg                                | 86.53±5.66   | 87.13±5.62              | 87.53±5.89                | 0.568  |
| 他汀类药物/[例(%)]                            | 21(20.4)     | 8(17.0)                 | 12(22.6)                  | 0.782  |
| 血糖控制方式/[例(%)]                           |              |                         |                           | 0.006  |
| 胰岛素                                     | 14(13.6)     | 11(23.4)                | 23(43.4)                  |        |
| 口服降糖药                                   | 50(48.5)     | 20(42.6)                | 17(32.1)                  |        |
| 胰岛素+口服降糖药                               | 27(26.2)     | 12(25.5)                | 11(20.7)                  |        |
| 仅饮食控制                                   | 12(11.7)     | 4(8.5)                  | 2(3.8)                    |        |
| PLT/(×10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> ) | 200.12±12.32 | 202.13±12.39            | 205.47±12.53 <sup>a</sup> | 0.040  |
| UA/(μmol/L)                             | 310.45±53.42 | 321.86±52.52            | 334.45±53.67 <sup>a</sup> | 0.029  |
| SCr/(μmol/L)                            | 70.23±11.56  | 71.13±11.30             | 75.21±12.14 <sup>a</sup>  | 0.040  |
| eGFR/[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]    | 92.35±16.32  | 90.34±20.34             | 85.34±17.11 <sup>a</sup>  | 0.036  |
| hs-CRP/(mg/L)                           | 1.78±1.08    | 2.58±1.04 <sup>a</sup>  | 2.65±1.01 <sup>a</sup>    | <0.001 |
| FBG/(mmol/L)                            | 9.91±1.21    | 9.87±1.23               | 9.75±1.13                 | 0.734  |
| HbA1c/%                                 | 8.25±1.20    | 8.32±1.12               | 8.36±1.24                 | 0.861  |
| TG/(mmol/L)                             | 1.45±0.41    | 1.48±0.39               | 1.56±0.37                 | 0.206  |
| TC/(mmol/L)                             | 4.44±0.65    | 4.33±0.66               | 4.38±0.77                 | 0.686  |
| HDLc/(mmol/L)                           | 1.02±0.18    | 0.97±0.16               | 0.94±0.13                 | 0.022  |
| LDLc/(mmol/L)                           | 2.61±0.66    | 2.46±0.71               | 2.43±0.63                 | 0.206  |
| RLP-C/(mmol/L)                          | 0.62±0.26    | 0.85±0.28 <sup>a</sup>  | 1.02±0.25 <sup>ab</sup>   | <0.001 |
| non-HDLc/(mmol/L)                       | 3.28±0.81    | 3.30±0.84               | 3.33±0.89                 | 0.936  |
| TyG 指数                                  | 7.71±0.43    | 7.74±0.49               | 7.76±0.41                 | 0.781  |
| PHR(×10 <sup>9</sup> /mmol)             | 8.87±2.75    | 10.84±2.19              | 13.34±3.85 <sup>ab</sup>  | <0.001 |
| MHR(×10 <sup>9</sup> /mmol)             | 0.19±0.11    | 0.21±0.09               | 0.24±0.12 <sup>a</sup>    | 0.013  |
| 下肢动脉严重程度评分/分                            | 7.43±1.25    | 14.53±2.78              | 25.87±3.31 <sup>ab</sup>  | <0.001 |

注:a为  $P < 0.05$ ,与轻度组比较;b为  $P < 0.05$ ,与中度组比较。

表 4. RPL-C 及其他血脂指标与 PAD 严重程度的相关性分析

Table 4. Correlation analysis of RPL-C and other lipid indices with the severity of PAD

| 变量       | <i>r</i> | <i>P</i> |
|----------|----------|----------|
| RPL-C    | 0.443    | <0.001   |
| TG       | 0.111    | 0.012    |
| TC       | 0.289    | 0.084    |
| HDLC     | -0.221   | 0.002    |
| LDLC     | -0.078   | 0.270    |
| non-HDLC | 0.014    | 0.843    |

## 2.4 PAD 组与无 PAD 组的单因素和多因素 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示,年龄、糖尿病病程、hs-CRP、RPL-C、PHR、MHR 是 PAD 发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ , 图 1 和图 2)。

## 2.5 RPL-C 对 T2DM 发生 PAD 的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,RPL-C 对 T2DM 患者发生 PAD 具有较高的预测价值,其 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 为 0.860 (95% CI: 0.824 ~ 0.896,  $P < 0.001$ )。RPL-C 预测 T2DM 患者 PAD 发生的最佳临界值为 0.67 mmol/L,灵敏度为 77.2%,特异度为 78.3% (图 3)。

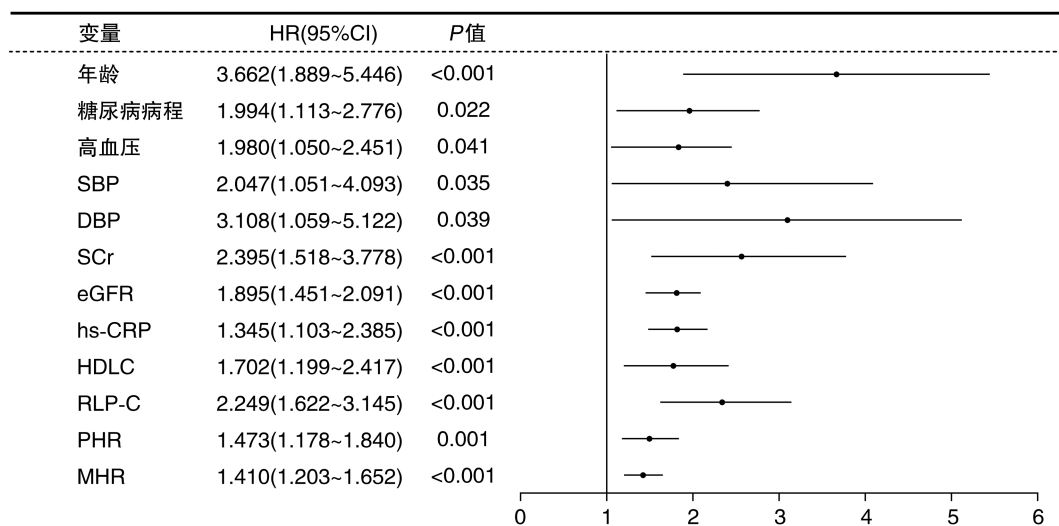


图 1. 单因素 Logistic 回归分析森林图

Figure 1. Forest plot of univariate Logistic regression analysis

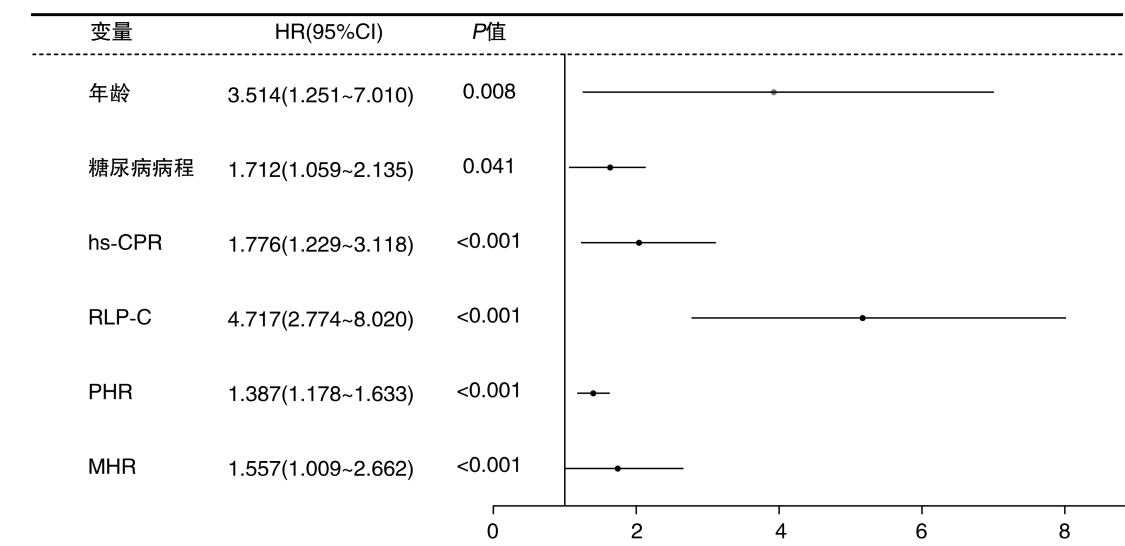


图 2. 多因素 Logistic 回归分析森林图

Figure 2. Forest plot of multivariate Logistic regression analysis



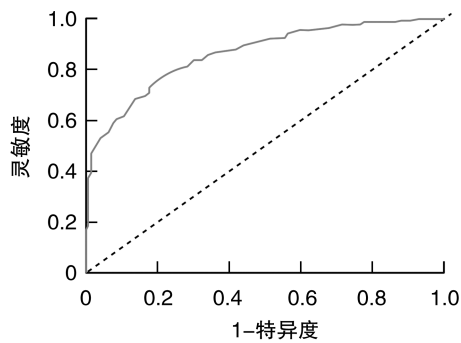


图3. RLP-C对T2DM患者发生PAD的预测价值  
Figure 3. Predictive value of RLP-C for PAD in diabetic patients

### 3 讨论

随着我国社会人口老龄化趋势逐渐加重, PAD已成为继冠心病和脑卒中之后的第三大心血管疾病,严重影响患者生活质量<sup>[1-2]</sup>。近年来多项研究表明PAD患者不仅存在外周动脉狭窄、缺血风险,同时还存在缺血性心脑血管疾病发生风险,如合并冠心病、脑卒中等<sup>[18-19]</sup>。研究表明, T2DM合并PAD患者的心血管死亡风险比只有一种疾病的患者高5倍<sup>[20-21]</sup>。T2DM合并PAD患者具有更高的主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular event, MACCE)发生率和死亡率,更应早期识别、早期干预PAD,强调对PAD患者的危险分层和风险评估,选择个体化治疗方案。因此,选择合适的指标早期预测T2DM合并PAD至关重要。

PAD属于动脉硬化性心血管疾病范畴,与其他动脉硬化疾病具有相同危险因素,如糖尿病、年龄、高血压、血脂异常等<sup>[22-23]</sup>。研究表明, PAD发病率与年龄相关,在50岁之后明显增加,年龄每增加10岁发病率增加1倍,其中血管衰老与功能退化是中老年人心血管病发生的关键<sup>[2]</sup>。本研究发现与无PAD组患者相比, PAD组患者年龄、糖尿病病程、收缩压、舒张压、SCr、hs-CRP、RLP-C、PHR、MHR水平增高(均 $P<0.05$ ), PAD组患者高血压患病率较高( $P<0.05$ ), eGFR、HDL水平降低(均 $P<0.05$ )。

近年来, RLP-C作为动脉硬化的新型生物标志物,成为目前血脂领域研究重点<sup>[24]</sup>。在动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)众多危险因素中, LDLC是最重要的因素之一<sup>[25]</sup>。根据最近的多项荟萃分析,即使患者接受他汀类药物治疗后LDLC水平达到治疗目标,但预后也存在差异, ASCVD的高残余风险仍然存在<sup>[26-27]</sup>。

研究证实 RLP-C预测MACCE的作用与LDLC无关<sup>[28]</sup>。最新的一项观察性队列研究表明, RLP-C水平升高增加了外周血管病、急性心肌梗死及缺血性脑卒中的发病风险<sup>[3]</sup>。本研究发现PAD组RLP-C水平明显高于无PAD组,而LDLC水平两组间无明显统计学差异。通过PAD亚组分析表明, RLP-C与PAD严重程度呈正相关( $r=0.443, P<0.001$ ), HDL是PAD的保护因素( $r=-0.221, P=0.002$ )。

多因素回归分析显示 RLP-C与T2DM发生PAD独立相关,此外,年龄、糖尿病病程、hs-CRP、PHR、MHR也是独立的危险因素。炎症可能是通过促进斑块生长而导致动脉粥样硬化发生和发展的危险因素之一。据报道, MHR可以反映患者的炎症状态,并且可以用作心血管疾病新的预后和预测因子<sup>[29]</sup>。PHR是一种新的炎症和高凝状态标志物,代表代谢综合征的严重程度,作为新的炎症指标也引起了人们的关注<sup>[30]</sup>。采用ROC曲线分析 RLP-C水平预测T2DM合并PAD的AUC为0.860,临界值为0.67 mmol/L,提示RLP-C>0.67 mmol/L时糖尿病患者发生PAD的风险升高。

本研究存在一定的局限性。首先,这是一项单中心回顾性横断面研究,无法确定疾病与RLP-C之间的因果关系。其次,以当前技术测定实际RLP-C水平耗费太大,只能通过计算得到RLP-C水平,可能导致ASCVD风险被低估或高估。但其在日常临床实践中成本低且可快速获得,因此具有很强的临床实用性。第三,我们测定空腹状态时RLP-C水平,忽略了饮食后RLP-C水平的可能结果。因此需前瞻性队列研究和基础实验研究进一步证实RLP-C水平是否加速动脉硬化进程。

综上,通过本研究发现, RLP-C水平与T2DM患者PAD的发生及严重程度呈正相关,而且是PAD发生的独立危险因素, RLP-C水平>0.67 mmol/L时T2DM患者发生PAD的风险增加。

#### [参考文献]

- [1] TRAN B. Assessment and management of peripheral arterial disease: what every cardiologist should know[J]. Heart, 2021, 107(22): 1835-1843.
- [2] FOWKES F G R, RUDAN D N, RUDAN I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9901): 1329-1340.
- [3] PERL L, BENTAL T, VAKNIN-ASSA H, et al. Independent impact of peripheral artery disease on percutaneous coronary intervention[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(24): e017655.

- [4] LIU Z, FAN Q L, WU S Z, et al. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein ratio (NHR) is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 35.
- [5] CHENG N, MA H, ZHANG K, et al. The predictive value of monocyte/high-density lipoprotein ratio (MHR) and positive symptom scores for aggression in patients with schizophrenia[J]. *Medicina*, 2023, 59(3): 503.
- [6] American Diabetes Association. Improving care and promoting health in populations; standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S7-S13.
- [7] ROSENSON R S, DAVIDSON M H, HIRSH B J, et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(23): 2525-2540.
- [8] LI W J, HUANG Z G, FANG W, et al. Remnant cholesterol variability and incident ischemic stroke in the general population[J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 1934-1941.
- [9] VARBO A, NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112 512 individuals from the general population [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4): 550-559.
- [10] 杜冬杰, 陈健, 王诗悦, 等. 血残粒胆固醇水平与冠心病和心肌梗死风险的两样本孟德尔随机化研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(6): 510-516.
- DU D J, CHEN J, WANG S Y, et al. Association between serum remnant cholesterol level and coronary heart disease and myocardial infarction: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(6): 510-516.
- [11] WADSTRÖM B N, WULFF A B, PEDERSEN K M, et al. Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(34): 3258-3269.
- [12] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 (Suppl 1): S73-S84.
- [13] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(2): 129-169.
- [14] ZHANG Y, WU N Q, LI S, et al. Non-HDL-C is a better predictor for the severity of coronary atherosclerosis compared with LDL-C [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(10): 975-981.
- [15] LIU Q, CUI H Z, MA Y H, et al. Triglyceride-glucose index associated with the risk of cardiovascular disease: the Kailuan study [J]. *Endocrine*, 2022, 75(2): 392-399.
- [16] DEMIR O, TASCI I, ACIKEL C, et al. Individual variations in ankle brachial index measurement among Turkish adults[J]. *Vascular*, 2016, 24(1): 53-58.
- [17] JIANG W G, TANG Q, ZHANG L, et al. Association of serum C1q tumour necrosis factor-related protein 9 with the severity of lower extremity peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2018, 15(3): 270-273.
- [18] BEVAN G H, WHITE SOLARU K T. Evidence-based medical management of peripheral artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 541-553.
- [19] KUMAR A, BANO S, BHURGRI U, et al. Peripheral artery disease as a predictor of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e15094.
- [20] HATTORI S. Empagliflozin decreases remnant-like particle cholesterol in type 2 diabetes patients with insulin resistance[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 870-874.
- [21] 张韶辉, 苏强, 耿亚明, 等. 血浆残余胆固醇水平与青年冠心病的远期不良心血管事件有关[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(12): 1058-1066.
- ZHANG S H, SU Q, GENG Y M, et al. Elevated plasma remnant cholesterol associated with long-term adverse cardiovascular events in young patients with coronary artery disease[J]. *Chin J Arteriosclerosis*, 2023, 31(12): 1058-1066.
- [22] ZIERFUSS B, HÖBAUS C, FELDSCHER A, et al. Lipoprotein(a) and long-term outcome in patients with peripheral artery disease undergoing revascularization[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 363: 94-101.
- [23] SMOLDEREN K G, ALABI O, COLLINS T C, et al. Advancing peripheral artery disease quality of care and outcomes through patient-reported health status assessment; a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 146(20): e286-e297.
- [24] JOHANNESSEN C D L, MORTENSEN M B, LANGSTED A, et al. Apolipoprotein B and Non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in Statin-treated patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1439-1450.
- [25] Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel Members. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report[J]. *J ClinLipidol*, 2014, 8(1): 29-60.
- [26] MILLS E J, WU P, CHONG G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network Meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials[J]. *QJM*, 2011, 104(2): 109-124.
- [27] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a Meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [28] CASTAÑER O, PINTÓ X, SUBIRANA I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23): 2712-2724.
- [29] KUNDI H, KIZILTUNC E, CETIN M, et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease[J]. *Herz*, 2016, 41(6): 523-529.
- [30] WEI Y Y, WANG T T, LI G G, et al. Investigation of systemic immune-inflammation index, neutrophil/high-density lipoprotein ratio, lymphocyte/high-density lipoprotein ratio, and monocyte/high-density lipoprotein ratio as indicators of inflammation in patients with schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 941728.