

本文引用: 马珂琳, 连欢, 王亚柱, 等. 冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇与血浆致动脉硬化指数的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 490-494.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0490-05

冠心病患者小而密低密度脂蛋白胆固醇与 血浆致动脉硬化指数的相关性

马珂琳, 连欢, 王亚柱, 孙历贤, 刘超, 张英

(承德医学院附属医院心脏内科, 河北省承德市 067000)

[关键词] 冠心病; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 血浆致动脉硬化指数

[摘要] **目的** 探讨冠心病(CHD)患者小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDLC)与血浆致动脉硬化指数(AIP)的关系。**方法** 回顾性收集本院2019年9月—2020年6月因胸痛、胸闷入院,疑似CHD行冠状动脉造影检查的525例患者为研究对象,根据冠状动脉造影结果分为CHD组($n=422$)和非CHD组($n=103$)。同时又按照AIP三分位数分为3组: $AIP \leq -0.056$ 组($n=176$), $-0.056 < AIP < 0.208$ 组($n=175$), $AIP \geq 0.208$ 组($n=174$)。测定各血脂指标并计算AIP。比较CHD组和非CHD组的sdLDLC和AIP水平。分析AIP的影响因素和CHD的危险因素。**结果** CHD组sdLDLC、AIP、低密度脂蛋白(LDL)亚型LDL3、LDL4显著高于非CHD组,LDL1、高密度脂蛋白胆固醇显著低于非CHD组($P < 0.05$)。随着AIP增加,sdLDLC、LDL4显著升高,LDL1、LDL2显著降低($P < 0.001$)。多元线性回归分析显示,sdLDLC、高血压史是AIP的独立影响因素($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,sdLDLC、AIP是CHD的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** CHD患者sdLDLC与AIP呈显著正相关,sdLDLC、AIP是CHD发生的独立危险因素。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Correlation between small and dense low density lipoprotein cholesterol and atherogenic index of plasma in patients with coronary heart disease

MA Kelin, LIAN Huan, WANG Yazhu, SUN Lixian, LIU Chao, ZHANG Ying

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; small and dense low density lipoprotein cholesterol; atherogenic index of plasma

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between small and dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDLC) and atherogenic index of plasma (AIP) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 525 patients admitted to our hospital due to chest pain and chest tightness from September 2019 to June 2020 and suspected CHD underwent coronary angiography were retrospectively collected as the research subjects. According to coronary angiography results, they were divided into CHD group ($n=422$) and non-CHD group ($n=103$). At the same time, they were divided into three groups according to AIP tertiles: $AIP \leq -0.056$ group ($n=176$), $-0.056 < AIP < 0.208$ group ($n=175$), $AIP \geq 0.208$ group ($n=174$). Each lipid index was measured and AIP was calculated. sdLDLC and AIP levels were compared between CHD group and non-CHD group. Influencing factors for AIP and risk factors for CHD were analyzed. **Results** The sdLDLC, AIP, low density lipoprotein (LDL) subtype LDL3, LDL4 in CHD group were significantly higher than those in non-CHD group, and the LDL1, high density lipoprotein cholesterol in CHD group were significantly lower than those in non-CHD group ($P < 0.05$). With the increase of AIP, sdLDLC and LDL4 increased significantly, while LDL1 and LDL2 decreased significantly ($P < 0.001$). Multiple linear regression analysis showed that sdLD-

[收稿日期] 2021-05-02

[修回日期] 2021-06-16

[基金项目] 河北省科学技术厅指令性计划项目(17277769D)

[作者简介] 马珂琳, 硕士, 研究方向为心脏内科, E-mail 为 makelinn@163.com。通信作者张英, 主任医师, 教授, 主要研究方向为冠心病及介入治疗, E-mail 为 cyfyzy@126.com。

LC and history of hypertension were independent influencing factors of AIP ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that sdLDLC and AIP were independent risk factors for CHD ($P < 0.05$). **Conclusion** There is a significant positive correlation between sdLDLC and AIP in CHD patients, and sdLDLC and AIP are independent risk factors for CHD.

冠心病(coronary heart disease, CHD)近年来在我国的发病率和死亡率呈快速上升的趋势,是心血管疾病中导致死亡的首要病因^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是 CHD 发病的病理基础,而脂质代谢异常是导致 As 发生发展的最重要的危险因素。

血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)首次由 Dobiášová 等^[2]提出,其取值为甘油三酯(triglyceride, TG)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)比值的对数 $[\log(TG/HDLC)]$,并建议 AIP 可以作为评估 As 严重程度的血脂综合指标。有研究证实, AIP 是 CHD 的独立预测因子,其预测价值可能优于其他单项血脂指标^[3-4]。小而密低密度脂蛋白胆固醇(small and dense low density lipoprotein cholesterol, sdLDLC)是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的异质性颗粒^[5],目前有多项研究证实, sdLDLC 与 As 密切相关且致 As 较 LDLC 更强,是 CHD 的独立危险因素^[5-8]。

目前,对 CHD 患者 sdLDLC 与 AIP 之间关系的了解非常有限。本研究通过对 CHD 人群与非 CHD 人群的 sdLDLC 及 AIP 进行比较分析,旨在探讨 sdLDLC 与 AIP 之间的相关性,进而为 CHD 的诊治提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象及标准

连续入选 2019 年 9 月—2020 年 6 月在承德医学院附属医院心内科因胸痛、胸闷入院,疑似 CHD 行冠状动脉造影检查的 525 例患者,其中男 351 例,女 174 例,平均年龄为 (58.00 ± 9.87) 岁。CHD 诊断符合欧洲心脏病协会等制定的诊断标准^[9-11], CHD 分型:稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)、急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)。根据冠状动脉造影结果,将 525 例患者分

为两组:CHD 组 422 例,非 CHD 组 103 例。同时又将 525 例患者按照 AIP 三分位数分为 3 组:AIP ≤ -0.056 组 176 例, $-0.056 < \text{AIP} < 0.208$ 组 175 例, AIP ≥ 0.208 组 174 例。排除标准,符合其中 1 项即排除:(1)近 1 个月内服用过降脂药物;(2)有急性心肌梗死病史或经皮冠状动脉支架置入史;(3)严重感染性疾病;(4)严重肝、肾等器质性疾病;(5)恶性肿瘤;(6)免疫功能障碍;(7)家族性高脂血症。本研究经承德医学院附属医院伦理委员会批准,批准号为 LL091。

1.2 资料收集及实验室检测

入院后收集研究对象的基线和临床资料,包括性别、年龄、2 型糖尿病史、高血压史、吸烟史。实验室检测指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、HDLC、LDLC、sdLDLC。所有受试者均于次日清晨空腹状态下于肘部采取静脉血 5 mL,送至本院检验科完成检测。其中 sdLDLC 浓度采用高分辨率聚丙烯酰胺凝胶电泳方法应用 Lipoprint 脂蛋白分类检测系统检测。计算 AIP 值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对数据进行统计学分析。计量资料正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验。以 AIP 为因变量,采用多元逐步回归分析 AIP 与各指标的关系。Logistic 多因素回归分析 CHD 发生的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组之间男性、吸烟史、高血压史、2 型糖尿病史有显著统计学差异(均 $P < 0.05$)。CHD 组 sdLDLC、AIP、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)亚型 LDL3、LDL4 显著高于非 CHD 组, LDL1、HDLC 显著低于非 CHD 组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$;表 1)。

表 1. CHD 组和非 CHD 组临床特征比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics between CHD group and non-CHD group

项目	非 CHD 组 ($n=103$)	CHD 组 ($n=422$)	P
年龄/岁	58.00±8.94	59.00±10.09	0.431
男性/[例(%)]	32(31.1)	319(75.6)	<0.001
高血压史/[例(%)]	39(37.9)	228(54.0)	0.030
2 型糖尿病史/[例(%)]	5(4.9)	79(18.7)	<0.001
吸烟史/[例(%)]	25(24.3)	231(54.7)	<0.001
CHD 家族史/[例(%)]	9(8.7)	48(11.4)	0.441
LDL1/(mmol/L)	24(16,35)	19(12,32)	0.020
LDL2/(mmol/L)	24(15,30)	22(15,32)	0.905
LDL3/(mmol/L)	10(5,15)	11(7,19)	0.011
LDL4/(mmol/L)	2(0,6)	3(1,8)	0.030
LDL5/(mmol/L)	0(0,0)	0(0,1)	0.080
LDL6/(mmol/L)	0(0,0)	0(0,0)	0.080
LDL7/(mmol/L)	0(0,0)	0(0,0)	0.017
sdLDLC/(mmol/L)	12(7,23)	17(9,31)	<0.001
LDLC/(mmol/L)	2.50(1.75,3.23)	2.48(1.78,3.20)	0.689
TC/(mmol/L)	4.60(3.78,5.58)	4.41(3.62,5.55)	0.363
TG/(mmol/L)	1.36(0.85,1.89)	1.38(0.81,2.10)	0.367
HDL/(mmol/L)	1.16(1.03,1.50)	1.06(0.88,1.32)	<0.001
AIP	0.02±0.26	0.11±0.31	0.016
Gensini 评分	3(0,7)	45(25,74)	<0.001

2.2 不同 AIP 组间 LDL 亚型、sdLDLC 的比较

随着 AIP 增加, sdLDLC、LDL4 显著升高, 而 LDL1、LDL2 显著降低(均 $P<0.001$; 表 2)。

表 2. 不同 AIP 组间 LDL 亚型的比较

Table 2. Comparison of LDL subtypes among different AIP groups

变量	AIP ≤-0.056 组 ($n=176$)	-0.056<AIP <0.208 组 ($n=175$)	AIP ≥0.208 组 ($n=174$)	P
LDL1/(mmol/L)	28(17,41)	21(14,34)	15(9,21)	<0.001
LDL2/(mmol/L)	27(17,40)	23(15,31)	19(12,25)	<0.001
LDL3/(mmol/L)	10(5,18)	11(6,19)	11(7,18)	0.178
LDL4/(mmol/L)	2(0,4)	2(0,8)	6(2,9)	<0.001
LDL5/(mmol/L)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,3)	<0.001
LDL6/(mmol/L)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	<0.001
LDL7/(mmol/L)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0.012
sdLDLC/ (mmol/L)	12(7,23)	13(8,30)	21(12,35)	<0.001

2.3 AIP 影响因素的多元线性回归分析

以 AIP 为因变量, 年龄、性别、2 型糖尿病史、高血压史、吸烟史、sdLDLC、TC 为自变量, 采用多元线性回归中的 Stepwise 法筛选自变量, 结果显示, sdLDLC、高血压史是 AIP 的独立影响因素 ($P<0.05$; 表 3)。

表 3. AIP 影响因素的多元线性回归分析

Table 3. Multivariate linear regression analysis of influencing factors of AIP

变量	β	标准误	t	P
sdLDL	0.002	0.001	3.083	0.002
高血压史	0.053	0.026	2.071	0.039

2.4 CHD 危险因素的 Logistic 回归分析

以 CHD 为因变量, 患者临床特征、AIP、LDL 亚型、TC 为自变量, 并将所有自变量分别纳入方程, 进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, sdLDLC、AIP、高血压史、吸烟史是影响 CHD 的主要危险因素。将单因素 Logistic 回归分析中 $P<0.05$ 的因素

进行多因素 Logistic 回归分析,采用逐步回归法进入模型,结果显示,sdLDLC、AIP 是 CHD 的独立危险因素($P<0.05$;表 4)。

表 4. CHD 危险因素的 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of risk factors for CHD

项目	β	OR	95% CI	P
单因素分析				
高血压史	0.657	1.929	1.240 ~ 3.000	0.004
2 型糖尿病史	1.516	4.555	1.800 ~ 11.524	0.474
吸烟史	1.328	3.773	2.313 ~ 6.157	<0.001
sdLDLC	0.027	1.028	1.072 ~ 1.043	<0.001
LDL1	-0.011	0.989	0.975 ~ 1.003	0.122
LDL2	0.008	1.008	0.993 ~ 1.023	0.320
AIP	1.132	3.103	1.439 ~ 6.692	0.004
TC	-0.003	0.975	0.846 ~ 1.124	0.731
多因素分析				
sdLDLC	0.021	1.021	1.006 ~ 1.037	0.008
AIP	0.842	2.321	1.005 ~ 5.363	0.049

3 讨 论

血脂代谢异常是导致 As 发生发展的最重要的危险因素。LDLC 在冠状动脉 As 的发生发展中起着关键的作用^[12]。然而,临床中也发现 LDLC 达标的患者仍然发生了心血管事件^[13]。目前研究认为,这可能与 LDLC 的异质性以及非高密度脂蛋白胆固醇相关。sdLDLC 由于其密度小、颗粒多,易于被氧化从而损伤内皮细胞,更易沉积于血管壁,与 LDL 受体的亲和力降低,从而不易被清除^[14-15]。因此,sdLDLC 具有更强的致 As 作用。Aoki 等^[16]研究发现颈动脉内膜中膜厚度与 sdLDLC 水平密切相关,随着颈动脉内膜中膜厚度的增加,血浆 sdLDLC 水平显著升高,且与 LDLC 水平无关。Li 等^[17]在一项对 816 名有心血管疾病但血压正常的患者平均随访 5 年的前瞻性研究中发现,sdLDLC 是动脉硬化的危险因素,其可以预测动脉硬化进展。越来越多的研究证实,sdLDLC 是导致 CHD 发生的危险因素。与先前研究一致,本研究发现 CHD 组 sdLDLC 明显高于非 CHD 组,差异有统计学意义,证实 sdLDLC 是 CHD 的危险因素。

AIP 是新型的血脂综合指标,相较于单项的血脂指标更能反映体内血脂代谢的综合水平。高水平血清 TG 可以导致内皮细胞损伤,激活体内凝血

系统,提高凝血因子活性,从而导致 As 的发生和发展。此外,高水平血清 TG 时,脂酶活性增强,容易产生 sdLDLC,从而进一步加重 As 的程度^[18]。HDL 具有促进内皮细胞修复、抗炎、抗氧化及抑制细胞因子表达等抗 As 作用^[19]。因此,AIP 能够全面反映致 As 与抗 As 因素之间的平衡。有研究证实,AIP 与 LDLC 的颗粒大小呈负相关,可以作为间接评估 LDLC 颗粒直径大小的指标之一^[20]。本研究中,通过 AIP 不同分组对比研究的结果显示,随着 AIP 水平的升高,sdLDLC、LDL4 水平也升高,差异具有统计学意义。提示 sdLDLC、LDL4 与 AIP 密切相关,是 AIP 的危险因素。AIP 水平越高,致 As 作用越强^[21]。LDL1、LDL2 水平随着 AIP 水平的升高而降低。LDL1、LDL2 密度较大,不易沉积于血管壁,对心血管具有保护作用。多元线性回归显示,sdLDLC 是 AIP 的独立影响因素,说明 AIP 与 sdLDLC 密切相关。除 sdLDLC 外,高血压史也是 AIP 的独立影响因素,可能与长期高血压导致内皮细胞损伤,进而造成脂质堆积、斑块形成有关。多因素 Logistic 回归分析显示,sdLDLC、AIP 是 CHD 的独立危险因素,提示 sdLDLC、AIP 水平的升高增加了患 CHD 的风险,并可能影响 CHD 的发展;sdLDLC 结合 AIP 能够帮助临床医师早期更加全面地评估 CHD 发生的风险,是 CHD 的独立预测因素,也可作为 CHD 二级预防的监测指标。

综上所述,CHD 患者 sdLDLC 水平与 AIP 存在显著正相关性。随着 AIP 升高,sdLDLC 水平相应升高,致 As 的危险度升高。sdLDLC、AIP 是 CHD 发生的独立危险因素,对冠状动脉 As 严重程度具有良好的预测价值。因此,应密切关注 sdLDLC 及 AIP 水平,从而对 As 进行早期筛查、早期评估,帮助临床医师对 CHD 早期防治制定有效策略,从而减轻患者和社会的负担。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(5): 437-450.
- [2] DOBIÁSOVÁ M, FROHLICH J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in ApoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL)) [J]. Clin Biochem, 2001, 34(7): 583-588.
- [3] CAI G, SHI G, XUE S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population [J]. Medicine,

- 2017, 96(37): e8058.
- [4] SHEN S, LU Y, QI H, et al. Association between ideal cardiovascular health and the atherogenic index of plasma [J]. *Medicine*, 2016, 95(24): e3866.
- [5] ZHAO X, SUN D, XU R X, et al. Low-density lipoprotein-associated variables and the severity of coronary artery disease: an untreated Chinese cohort study [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(7): 647-653.
- [6] DURAN E K, ADAY A W, COOK N R, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(17): 2122-2135.
- [7] ZHANG H W, JIN J L, CAO Y X, et al. Association of small dense LDL-cholesterol with disease severity, hypertension status and clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(3): 511-518.
- [8] WU B, YU Z, TONG T, et al. Evaluation of small dense low-density lipoprotein concentration for predicting the risk of acute coronary syndrome in Chinese population [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23085.
- [9] MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [10] ROFFI M, PATRONO C, COLLET J P, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2016, 17(10): 831-872.
- [11] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [12] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111-188.
- [13] GOEL P K, ASHFAQ F, KHANNA R, et al. The association between small dense low density lipoprotein and coronary artery disease in North Indian patients [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(2): 186-192.
- [14] HAYASHI T, KOBAYASHI S, ITO Y, et al. Method for estimating high sdLDL-C by measuring triglyceride and apolipoprotein B levels [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 21.
- [15] IVANOVA E A, MYASOEDOVA V A, MELNICHENKO A A, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1273042.
- [16] 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.
- [17] LI G, WU H K, WU X W, et al. Small dense low density lipoprotein-cholesterol and cholesterol ratios to predict arterial stiffness progression in normotensive subjects over a 5-year period [J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 27.
- [18] ALBERS J J, SLEE A, FLEG J L, et al. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 454-459.
- [19] KINGWELL B A, CHAPMAN M J, KONTUSH A, et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(6): 445-464.
- [20] TAN M H, JOHNS D, STRAND J, et al. Sustained effects of pioglitazone *vs.* glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2004, 21(8): 859-866.
- [21] USLU A U, KUCUK A, ICLI A, et al. Plasma atherogenic index is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Eurasian J Med*, 2017, 49(3): 193-197.
- (此文编辑 曾学清)