

小颗粒致密低密度脂蛋白与颈动脉斑块形成及危险因素的关系

沈昊, 沈国荣, 杨鸿林, 李晓平, 朱同华

(南通大学附属吴江医院检验科, 江苏省吴江市 215200)

[关键词] 小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化斑块; 相关因素; 独立危险因素

[摘要] 目的 探讨血清小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇与颈动脉斑块形成的相关危险因素, 为及早防治心脑血管疾病提供依据。方法 南通大学附属吴江医院 2009 年 11 月 ~ 2011 年 2 月期间做过颈动脉超声的住院患者 166 例, 根据颈动脉彩色多普勒超声检查结果是否有颈动脉斑块形成, 分为斑块组 (86 例) 和非斑块组 (80 例) 2 组。采用全自动生化分析仪检测所有患者血清小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇, 记录患者既往是否有高血压病、糖尿病、吸烟及饮酒史等, 进行统计学分析。结果 两组间单因素比较显示, 斑块组年龄、高血压病发生率、糖尿病发生率、甘油三酯水平、总胆固醇水平明显高于非斑块组。两组间性别、吸烟史、饮酒史、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平比较, 差异无统计学意义。回归分析结果显示, 年龄 ($OR = 1.10, P < 0.01$)、高血压病 ($OR = 2.81, P < 0.05$)、糖尿病 ($OR = 2.74, P < 0.05$)、小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇水平 ($OR = 3.8, P < 0.001$) 进入回归方程, 并有统计学意义。结论 颈动脉斑块形成是多因素作用的结果, 甘油三酯、总胆固醇增高是颈动脉斑块形成的相关因素, 血清小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇、高龄、高血压病、糖尿病是颈动脉斑块形成的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Small and Dense Low-density Lipoprotein with the Risk Factors Related to the Formation of the Carotid Atherosclerotic Plaque

SHEN Hao, SHEN Guo-Rong, YANG Hong-Lin, LI Xiao-Ping, and ZHU Tong-Hua

(Department of Laboratory Medicine, Affiliated Wujiang Hospital of Nantong University, Wujiang, Jiangsu 215200, China)

[KEY WORDS] Small and Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol; Atherosclerotic Plaque; Correlative Factors; Independent Risk Factors

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between small and dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDLC) and the carotid atherosclerotic plaque in Chinese population. **Methods** The serum level of sdLDLC was examined by the automatic analyzer in 166 patients. They were all examined with the carotid colour Doppler flow imaging, and were grouped as plaque group ($n = 86$) and no plaque group ($n = 80$) according to the result of duplex colour Doppler flow imaging. Patients of the two groups were compared in the level of some possible risk factors including age, sex, drinking, smoking, hypertension, diabetes mellitus, and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDLC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL). Logistic regression model was applied in the screening of risk factors. **Results** The mean age, mean total cholesterol, mean triglyceride, incidences of hypertension and diabetes mellitus were significantly higher in patients with carotid plaques than in patients without by single-factor analysis. No significant difference of sex, drinking, smoking, the mean value of low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol was found between two groups. Logistic multi-factor regression analysis showed that age ($OR = 1.10, P < 0.01$), hypertension ($OR = 2.81, P < 0.05$), diabetes mellitus ($OR = 2.74, P < 0.05$) and sdLDL-C ($OR = 3.8, P < 0.001$) were involved in the regression equation statistically. **Conclusions** The formation of the carotid atherosclerotic plaque is the interactional result of multiplicate factor. High TG and high TC are the related risk fac-

[收稿日期] 2011-05-10

[基金项目] 江苏省卫生厅“科教兴卫工程”资助项目(XK200723)

[作者简介] 沈昊, 检验师, 研究方向为血脂与动脉硬化的基础与临床, E-mail 为 leo120117@sohu.com。沈国荣, 副主任检验师, 研究方向为高脂血症, E-mail 为 sgr8058@126.com。杨鸿林, 主管检验师, 研究方向为临床生化检验, E-mail 为 todaylin00@163.com。

tors of carotid plaque. Age, hypertension, diabetes mellitus and sdLDLC are the possible independent risk factors for carotid plaque.

近年来,众多的研究表明,低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)由不同的颗粒组成,根据大小、密度、理化性质、代谢特点及致动脉硬化作用的不同,可分为A型(大颗粒而轻LDL)和B型(小颗粒致密LDL)2个主要类型^[1-4]。小颗粒致密的LDL被认为是致动脉粥样硬化性的脂蛋白^[5]。颈动脉斑块是预测发生心脑血管疾病的主要因素之一,因而寻找颈动脉斑块形成的相关危险因素,给予及早干预,减少斑块的形成,对防止心脑血管疾病的发生有很重要的意义。本文通过对颈动脉斑块形成患者和无颈动脉斑块患者的临床资料进行比较分析,探讨颈动脉斑块形成的主要相关因素,为防止颈动脉斑块形成提供依据,从而达到预防心脑血管疾病的目的。

1 资料与方法

1.1 临床资料

南通大学附属吴江医院 2009 年 11 月 ~ 2011 年 2 月期间做过颈动脉超声检查的住院患者 166 例,其中男 84 例,女 82 例;年龄 49 ~ 85 岁,平均 69 ± 9 岁。应用颈动脉彩色多普勒超声技术检查是否有颈动脉斑块形成,将其分为斑块组(86 例)和非斑块组(80 例);检测所有患者血甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)、小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇(small and dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDLC)水平;记录患者既往是否有高血压病、糖尿病、吸烟及饮酒史等。高血压病的诊断标准:有明确的高血压病史或 2 次不同日静息状态下收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;糖尿病的诊断参照 1998 年 WHO 糖尿病诊断标准。正在用药物治疗的高血压病患者和糖尿病患者均未停用降压和降糖药物;患者近 2 个月未服用他汀类药物。

1.2 试剂和仪器

常规项目试剂盒、校准品由日本协和株式会社提供。sdLDLC 检测试剂盒、校准品和质控品均由日本电化生研株式会社提供。日立 7600-020 型全自动生化分析仪。

1.3 颈动脉超声检查

颈动脉斑块形成的诊断采用彩色多普勒超声

仪。检查前嘱患者休息 5 ~ 10 min,取平卧位,头部偏向检查对侧,充分暴露颈部,先从锁骨内侧端横向检查颈总动脉,然后沿胸锁乳突肌外缘纵切扫查,依次显示颈总动脉近端、中段和远端,至分叉处扫查颈内动脉。颈动脉任何一处发现局限性回声结构突出管腔(回声结构可不均匀或伴声影),厚度 > 1.5 mm,为斑块形成。

1.4 血清样本采集及预处理

清晨空腹(空腹 12 h)安静状态下采集静脉血 3 mL,惰性分离胶促凝管采集,30 min 内以 3 000 r/min 离心分离血清,储存在 -40℃ 直到检测。

1.5 小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇测定

小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇采用两点终点法测定,温度 37℃,主波长 600 nm,副波长 700 nm (采用双波长测定),样品用量 3 μL,试剂用量 R1 150 μL, R2 50 μL,检测 14 点和 34 点吸光度。

1.6 统计学分析

计量资料比较用方差分析,率及例数分布用 χ^2 检验,多因素分析分别用多元逐步回归和 Logistic 回归分析,全部数据处理用 SPSS 10.0 软件完成。

2 结果

2.1 临床资料单因素比较

斑块组高血压病、糖尿病发生率明显高于非斑块组;斑块组年龄、甘油三酯水平、总胆固醇水平显著高于非斑块组。两组间低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇水平差异无统计学意义。两组间性别、吸烟史、饮酒史差异无统计学意义(表 1)。

表 1. 斑块组和非斑块组临床资料的单因素比较

Table 1. The single factor comparison of plaque group and no plaque group

相关因素	斑块组(86 例)	非斑块组(80 例)	P 值
年龄(岁)	67 ± 8	59 ± 10	< 0.01
性别(男/女)	44/42	40/40	> 0.05
吸烟	34.8%	26.5%	> 0.05
饮酒	14.6%	14.5%	> 0.05
高血压	78.8%	38.5%	< 0.01
糖尿病	30.2%	9.6%	< 0.01
TC (mmol/L)	4.29 ± 1.00	3.79 ± 1.11	< 0.05
TG (mmol/L)	1.45 ± 0.51	1.02 ± 0.72	< 0.05
LDLC (mmol/L)	2.64 ± 0.89	2.47 ± 0.79	> 0.05
HDLC (mmol/L)	1.17 ± 0.33	1.15 ± 0.38	> 0.05

2.2 斑块组和非斑块组血清小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇水平

与非斑块组比较, 斑块组的血清 sdLDLC 明显升高 ($P < 0.01$), 斑块组中血清 sdLDLC/LDLC $> 50\%$ 者均明显增多 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 两组小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇水平和异常率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The comparison of small and dense low-density lipoprotein cholesterol level and the abnormal rate in two groups

分 组	例数	sdLDLC/LDLC $> 50\%$ (例数)	sdLDLC (mmol/L)	异常率
斑块组	86	55	1.22 \pm 0.28	63.9%
非斑块组	80	25	0.59 \pm 0.14	31.2%
			$P < 0.01$	$P < 0.01$

2.3 影响小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇异常的因素分析

将 sdLDLC 作为因变量, 以性别、年龄、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、TC、TG、HDL、LDLC 为自变量, 作多元逐步回归分析, 显示对 sdLDLC 有影响的因素有 TG、年龄、高血压病史、HDL 和 LDLC (表 3)。

表 3. 影响小颗粒致密低密度脂蛋白胆固醇异常的因素分析
Table 3. Abnormal factors analysis of small and dense low-density lipoprotein cholesterol

自变量	回归系数	标准误	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
TG	1.108	0.405	2.739	0.006
年龄	-0.134	0.045	-2.985	0.003
高血压病史	0.049	0.021	2.503	0.013
HDL	-3.945	1.446	-2.727	0.007
LDLC	0.948	0.469	2.203	0.044

2.4 校正后相关性分析

校正 TG、年龄、高血压病史、HDL 和 LDLC 的影响, 对 sdLDLC 和颈动脉斑块形成的相关性进行分析, 结果显示: sdLDLC 与颈动脉斑块形成仍然密切相关 ($r = 0.4017, P < 0.001$)。

2.5 Logistic 回归分析

以颈动脉斑块形成与否作为因变量, 以实际年龄、有无高血压病、有无糖尿病、甘油三酯水平、胆固醇水平、sdLDLC 水平为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 高龄 ($OR = 1.10, P < 0.01$)、高血压病 ($OR = 2.81, P < 0.05$)、糖尿病 ($OR = 2.74, P <$

0.05)、sdLDLC 水平 ($OR = 3.8, P < 0.001$) 是颈动脉斑块形成的独立危险因素, 甘油三酯增高、胆固醇增高无统计学意义。

3 讨 论

本研究显示, 颈动脉斑块形成患者的血浆 sdLDLC 显著升高, 两组中 LDLC 均属正常, 这提示即使在 LDLC 正常的情况下, 高 sdLDLC 可促进动脉硬化的发生。由于 sdLDLC 的增多, 也可以发生动脉硬化, 因此了解血浆 sdLDLC 水平比测定 LDLC 水平更有价值。

脂代谢异常是动脉硬化性疾病的危险因素, 它们在致病过程中不是独立作用, 而是相互协同。LDL 成为大而轻的或小颗粒致密的颗粒受脂类变化的影响, 已有报道小颗粒致密 LDL 与 TG 和 HDLC 水平高低有关, TG 和 HDL 参与小颗粒致密 LDL 的代谢^[6,7]。当血浆中 TG 升高时, 在胆固醇脂转移蛋白、脂蛋白脂酶的作用下, TG 与 LDL 和 HDL 中的胆固醇酯的交换增加, 促进富含 TG 的小颗粒致密 LDL 形成。McNamara 等^[7] 提出 TG 和 HDLC 浓度变化能够解释 69% 的小颗粒致密 LDL 变化。Austin 等^[8,9] 发现 TG 大于 1.5 mmol/L 者 LDL 分布 B 型居多, B 型分布者 TG 水平两倍于 A 型分布者。有研究表明, 动脉硬化患者的血清小颗粒致密 LDL 升高伴有 TG、HDL 的异常, 表现出致动脉硬化性脂蛋白表型或血脂异常三联症, 这进一步证实了血清 TG 对小颗粒致密 LDL 有着重要的调节作用^[10]。

本文结果提示颈动脉斑块的形成与年龄关系密切, 随着年龄的增长, 斑块的发生率明显增加。本文结果还提示高血压病及糖尿病是颈动脉斑块形成的独立危险因素, 总胆固醇、甘油三酯增高是颈动脉斑块形成的相关因素。多因素分析未能证实甘油三酯、总胆固醇增高是颈动脉斑块形成的独立危险因素。

从以上分析可以看出, 动脉粥样斑块的形成是多种因素作用的结果, 所以延缓动脉粥样硬化及斑块形成, 防治心脑血管疾病应采取综合治疗措施。随着年龄的增长, 高血压病、糖尿病、高胆固醇血症、高甘油三酯血症的发病率也不断增加, 故重视和及早干预上述危险因素, 对预防心脑血管疾病有着重要意义。sdLDLC 检测的常规化, 对预防颈动脉斑块形成有着重要意义。

(下转第 956 页)

(上接第 928 页)

[参考文献]

- [1] 秦彦文, 王绿娅. 小颗粒致密低密度脂蛋白的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(4): 370-373.
- [2] Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) [J]. *Circulation*, 2003, 107(13): 1733-737.
- [3] Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease [J]. *Am Heart*, 2002, 144(6): 1026-035.
- [4] Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women [J]. *JAMA*, 1996, 276(11): 875-881.
- [5] 王绿娅, 蔺洁, 秦彦文, 等. 小颗粒致密低密度脂蛋白氧化特性及对血管内皮细胞脂质过氧化的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(4): 309-313.
- [6] Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk [J]. *Atherosclerosis*, 1994, 106(2): 241-253.
- [7] Watts GF, Mandalia S, Brunt JN, et al. Independent associations between plasma lipoprotein subfraction levels and the course of coronary artery disease in the St. Thomas' atherosclerosis regression study (STARS) [J]. *Metabolism*, 1993, 42(11): 1461-467.
- [8] Austin MA. Genetic and environmental influences on LDL subclass phenotypes [J]. *Clin Genet*, 1994, 46(1): 64-70.
- [9] Austin MA, Wijsman E, Guo SW, et al. Lack of evidence for linkage between low-density lipoprotein subclass phenotypes and the apolipoprotein B locus in familial combined hyperlipidemia [J]. *Genet Epidemiol*, 1991, 8(5): 287-297.
- [10] 王绿娅, 秦彦文, 蔺洁, 等. 低密度脂蛋白不同亚组分对血管内皮细胞粘附分子表达的不同影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(6): 495-498.

(此文编辑 曾学清)