

小而密低密度脂蛋白与心脑血管疾病的相关性

张鲍虎¹, 吴文锋², 陈利¹, 张莉¹, 杨书才¹

1. 深圳市坪山区人民医院检验科, 广东 深圳 518118; 2. 深圳市坪山区人民医院神经外科, 广东 深圳 518118

摘要: **目的** 研究小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)与心脑血管疾病的相关性并进行分析,旨在为心脑血管疾病的临床早期诊断、治疗提供思路。**方法** 纳入 2019 年 1 月至 8 月心内科与脑外科收治的心脑血管疾病患者 104 例作为研究对象,其中脑出血 11 例,脑梗死 75 例,冠心病 18 例。另选取同期进行体检的健康人员 50 例作为正常对照组。分别比较各组人员的各项生化指标水平[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白型胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白型胆固醇(HDL-C)、sd-LDL-C 等],并作相关性分析。**结果** 脑出血组 sd-LDL-C 水平高于正常对照组;脑梗死组 TG、sd-LDL-C 水平高于正常对照组,LDL-C 低于正常对照组;冠心病组 TG、sd-LDL-C 水平高于正常对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。Pearson 线性相关分析显示,脑出血和冠心病患者 sd-LDL-C 分别与 TG、LDL-C 呈正相关关系(P 均 < 0.05);脑梗死患者 sd-LDL-C 与 TG 呈正相关关系($P < 0.05$);Spearman 秩相关分析示,sd-LDL-C 水平与是否发生脑梗死呈正相关关系($r = 0.491, P < 0.01$)。**结论** sd-LDL-C 在脑出血、脑梗死、冠心病患者血清中均存在明显高水平,可能对上述疾病的早期诊断具有提示作用。

关键词: 小而密低密度脂蛋白; 脑出血; 脑梗死; 冠心病; 相关性

中图分类号: R 743.3 R 541.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2020)07 - 0955 - 04

The correlation between small dense low-density lipoprotein and cardiovascular and cerebrovascular diseases

ZHANG Bao-hu*, WU Wen-feng, CHEN Li, ZHANG Li, YANG Shu-cai

* Department of Laboratory, Shenzhen Pingshan District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518118, China

Abstract: Objective To study the correlation between small dense low-density lipoprotein (sd-LDL) and cardiovascular and cerebrovascular diseases. The aim is to provide new ideas for early diagnosis and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods** A total of 104 patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases admitted from the department of cardiology and brain surgery from January to August 2019 were selected as study objects, including 11 patients with cerebral hemorrhage, 75 patients with cerebral infarction and 18 patients with coronary heart disease (CHD). In the same period, 50 healthy individuals were served as the normal control group. Biochemical indexes of each group were compared (including TG, TC, LDL-C, HDL-C, sd-LDL-C), and correlation analysis was conducted. **Results** The sd-LDL-C levels in cerebral hemorrhage group were higher than that in normal control group; TG and sd-LDL-C levels in cerebral infarction group were higher than those in normal control group, and LDL-C was lower than that in normal control group; the TG, sd-LDL-C levels in CHD group were higher than those in normal control group (all $P < 0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that sd-LDL-C was positively correlated with TG and sd-LDL-C in patients with cerebral hemorrhage and CHD, respectively (all $P < 0.05$); sd-LDL-C was positively correlated with TG in patients with cerebral infarction ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that there was a positive correlation between sd-LDL-C and cerebral infarction ($r = 0.491, P < 0.01$). **Conclusion** There are significantly high levels sd-LDL-C in serum of patients with cerebral hemorrhage, cerebral infarction and CHD, which may play a role in the early diagnosis of the above diseases, and is worthy of clinical attention.

Key words: Small dense low-density lipoprotein; Cerebral hemorrhage; Cerebral infarction; Coronary heart disease; Correlation

Fund program: Pingshan Health System Research Project of 2018 in Shenzhen (201824)

随着我国老龄化的情况日趋严峻,人们生活习惯发生较大改变,心脑血管类疾病发病率呈逐年升高趋势^[1]。心脑血管疾病的预后较差,且后遗症严重影响患者生活质量,所以早期诊断心脑血管疾病十分重要,不仅可为临床治疗提供指导,还能达到改善患者预后的目的。胆固醇是人体内重要组成成分之一,参与构成人体细胞多种膜组织,还同时参与调节生物活性聚集过程^[2]。脂蛋白的重要作用在于转运胆固醇,其中低密度脂蛋白(LDL)主要是将人体肝脏内的胆固醇转运到外周组织细胞中,从而发挥进一步作用。小而密低密度脂蛋白(small dense low-density lipoprotein, sd-LDL)主要是指颗粒相对较小,且密度趋近于 1.06 g/ml 的一类脂蛋白颗粒^[3]。目前有文献表明,相较于传统血脂指标, sd-LDL 可致使血管内皮细胞发生损伤,强化机体的氧化应激,同时加速诱导血栓素的合成,对冠状动脉(冠脉)痉挛和狭窄、急性冠脉综合征以及心绞痛等心血管疾病的发生、发展过程起着至关重要的作用^[4]。而小而密低密度脂蛋白胆固醇(sd-LDL-C)水平可在一定程度上反映 sd-LDL 颗粒水平,通过分析 sd-LDL-C 与心脑血管疾病的关系,可为临床早期诊断、治疗提供思路^[5]。本文通过研究 sd-LDL 与心脑血管疾病的相关性并进行分析,旨在为临床诊治提供数据支持。现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 1 月至 8 月我院心内科与脑外科收治的心脑血管疾病患者 104 例作为研究对象,其中男 68 例,女 36 例;年龄 23 ~ 88 (56.23 ± 13.58) 岁;文化程度:初中及以下 33 例,高中及以上 71 例;婚姻状况:已婚 78 例,未婚 20 例,离婚或丧偶 6 例;家庭月收入: < 5 000 元 37 例, ≥ 5 000 元 67 例;疾病类型:脑出血 11 例,脑梗死 75 例,冠心病 18 例。纳入标准:(1)脑出血及脑梗死患者均经影像学检查确诊;(2)冠心病患者均与 2007 年美国心脏病学会颁布的冠心病相关诊断标准相符;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)临床病历资料无缺失。排除标准:(1)肝、肾、肺等重要脏器发生病变者;(2)合并严重器质性疾病者;(3)入院前正接受血管紧张素受体拮抗剂或(和)调脂类药物治疗者;(4)交流沟通能力障碍或伴有精神疾病者。另选同期于我院进行体检的健康人员 50 例作为正常对照组,男 31 例,女 19 例;年龄 21 ~ 82 (56.03 ± 13.55) 岁;文化程度:初中及以下 16 例,高中及以上 34 例;婚姻状况:已婚 41 例,未婚 8 例,离婚或丧偶 1 例;家庭月收入: < 5 000 元 19 例, ≥

义(P 均 > 0.05)。已获得纳入对象同意,并得到医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 (1)标本采集:分别于清晨空腹状态下,采集所有受试者的肘静脉血 5 ml,以 2 290 × g 为离心条件进行时长为 5 min 的离心处理,获取血清,并于 2 h 内完成相关指标水平检测。(2)生化指标检测:指标主要包含:甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白型胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白型胆固醇(HDL-C)和 sd-LDL-C。检测仪器选择购自美国贝克曼库尔特公司的 AU 5800 型全自动生化分析仪,其中 TG、TC 试剂盒购自宁波美康生物技术, LDL-C、HDL-C 试剂盒由美国贝克曼库尔特公司生产, sd-LDL-C 试剂盒由北京九强生物公司生产。

1.3 观察指标 比较脑出血组、脑梗死组、冠心病组、正常对照组的血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C、sd-LDL-C 水平。分析不同疾病患者 sd-LDL-C 与其他生化指标的相关性。

1.4 统计学方法 数据由 SPSS 20.0 软件进行分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析及两两比较的 LSD- t 检验;血清 sd-LDL-C 水平在各心脑血管疾病患者与各生化指标水平的关系行 Pearson 线性相关分析,与各心脑血管疾病的关系行 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组生化指标水平对比 四组对象间比较, TG、LDL-C 和 sd-LDL-C 水平差异有统计学意义(P 均 < 0.01), TC、HDL-C 水平比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。多重比较显示,脑出血组 sd-LDL-C 水平高于正常对照组;脑梗死组 TG、sd-LDL-C 水平高于正常对照组, LDL-C 低于正常对照组;冠心病组 TG、sd-LDL-C 水平高于正常对照组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 脑出血、脑梗死、冠心病患者 sd-LDL-C 与其他生化指标的相关性分析 Pearson 线性相关分析显示,脑出血和冠心病患者 sd-LDL-C 分别与 TG、LDL-C 呈正相关关系(P 均 < 0.05);脑梗死患者 sd-LDL-C 与 TG 呈正相关关系($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 sd-LDL-C 与脑梗死的相关性分析 经 Spearman 秩相关分析发现, sd-LDL-C 水平与是否发生脑梗死呈正相关关系($r = 0.491, P < 0.01$)。

表 1 各组生化指标水平对比

组别	例数	TG	TC	LDL-C	HDL-C	sd-LDL-C
脑出血组	11	1.08 ± 0.22	4.54 ± 0.42	2.64 ± 0.24	1.31 ± 0.33	1.07 ± 0.24 ^a
脑梗死组	75	1.45 ± 0.46 ^a	4.43 ± 0.79	2.12 ± 0.14 ^a	1.29 ± 0.37	1.53 ± 0.31 ^a
冠心病组	18	1.51 ± 0.30 ^a	4.62 ± 1.22	2.72 ± 0.31	1.34 ± 0.32	0.67 ± 0.15 ^a
正常对照组	50	1.02 ± 0.20	4.37 ± 0.39	2.70 ± 0.29	1.29 ± 0.33	0.48 ± 0.10
F 值		17.627	0.586	82.376	0.113	211.005
P 值		<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

注:与正常对照组相比,^aP < 0.05。

表 2 脑出血、脑梗死、冠心病患者的 sd-LDL-C 与其他生化指标的相关性分析

相关指标	sd-LDL-C					
	脑出血		脑梗死		冠心病	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TG	0.388	0.042	0.403	0.028	0.422	0.032
LDL-C	0.472	0.021	0.131	0.473	0.496	0.011

3 讨论

心脑血管疾病多发于中老年人,有较高发病率、致残率、复发率和死亡率^[6-8]。LDL 属于目前血脂异常治疗中的重点,亦是心血管疾病诊治过程中所关注的热点^[9-10]。LDL 按照密度与大小的差异可分成大而轻 LDL 与 sd-LDL,目前已有大量的研究证实,后者相较于前者具有显著的诱发动脉粥样硬化作用^[11-13]。其中主要机制可能和以下几点有关:(1)sd-LDL 颗粒较小,数量较多,因此存在较大的比表面积,更易穿过血管内皮;(2)sd-LDL 分子中的载脂蛋白(Apo)B 空间构象结构和 LDL 之间的亲和力较差,从而使其于血液中清除缓慢,肝脏分解难度较大;(3)sd-LDL 中所含有的唾液酸较少,易暴露,可通过结合血管壁上的阴离子型蛋白多糖,进至血管并逐渐沉积,最终转变为泡沫细胞^[14-16]。

本研究对不同心脑血管疾病患者生化指标进行比较,脑出血组 sd-LDL-C 水平高于正常对照组;且脑出血患者 sd-LDL-C 与 TG、LDL-C 均呈正相关关系。被氧化的 sd-LDL 可促进泡沫细胞形成,继而参与动脉粥样硬化的发生,间接在脑出血的发生过程中产生重要作用。血清 sd-LDL-C 水平在脑出血患者中存在明显高水平,提示临床上绝大部分的脑出血均是因高血压小动脉硬化的血管破裂所引起^[17]。此外,脑梗死组 TG、sd-LDL-C 水平高于正常对照组;脑梗死患者 sd-LDL-C 与 TG 呈正相关关系。血清 sd-LDL-C 在脑梗死患者中存在明显高水平,与前人研究结果一致。由此可以推测脑梗死的主要病理基础为颅内动脉粥样硬化,而血脂代谢紊乱是目前所公认的引起动脉粥样硬化的主要危险因素之一^[18-19]。高 LDL-C 血症属于心脑血管疾病的独立危险因素,而其主要是

由大而轻 LDL 与 sd-LDL 两种形态各异的颗粒组成, sd-LDL 相较于大而轻 LDL 更易被氧化,因此是诱发动脉粥样硬化的最主要脂蛋白,其水平的升高反映了机体动脉粥样硬化发生风险的增加。因此,在临床工作中可能通过检测血清 sd-LDL-C 水平为脑梗死的早期诊断提供参考依据。另外,冠心病患者 TG、sd-LDL-C 水平高于正常对照组,冠心病患者 sd-LDL-C 分别与 TG、LDL-C 均呈正相关关系。龚倩等^[20]的研究报道显示,冠心病患者血清 sd-LDL 水平为 (0.851 ± 0.410) mmol/L,明显高于对照组的 (0.564 ± 0.234) mmol/L,且经 Logistic 回归分析发现 sd-LDL 是冠心病的独立危险因素。本研究结果与其高度一致,提示 sd-LDL 易发生氧化,且氧化型 LDL 存在一定程度的细胞毒性,易致使血管内皮损伤,并使血管内的平滑肌细胞不断增殖,且往内膜迁移。此外,氧化型 LDL 还有着促使趋化因子及黏附因子不断聚集的作用,导致单核细胞不断吸附于血管内皮,并转化为巨噬细胞,而胆固醇在细胞中聚集并形成大量泡沫细胞,最终增加动脉粥样硬化发生的风险。经 Spearman 秩相关分析发现, sd-LDL-C 水平与是否发生脑梗死呈正相关关系,提示随着 sd-LDL-C 水平的升高,脑梗死的发生风险随之升高。这可能与 sd-LDL-C 水平的增高会增加动脉粥样硬化的风险有关。另外,本研究发现几例心脑血管疾病患者仅有 sd-LDL-C 水平的升高,而其他血脂指标基本正常,提示临床应将 sd-LDL-C 作为一个独立因子纳入全民健康体检中,从而可早期发现心脑血管疾病患者,为防治方案的制定提供参考依据。

综上所述,脑出血、脑梗死、冠心病患者血清中 sd-LDL-C 均出现高水平,因此 sd-LDL-C 对上述疾病的早期诊断可能具有提示作用,可作为临床上早期诊断心脑血管疾病的敏感指标之一。

参考文献

[1] 国希云,王曙霞,邓娟,等.载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病患者 C 反应蛋白水平相关性分析[J].中国临床保健杂志,2019,22(3):304-307.
 [2] Masoud M, Kengne AP, Erasmus RT, et al. Measured versus calculat-

- ed small dense LDL-cholesterol and cardiometabolic traits in a south African population [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2019, 34 (3) : 304 - 311.
- [3] 沈昊. 苏州吴江地区健康人群小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的调查分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38 (8) : 1098 - 1100.
- [4] 韩耀霞, 张强, 边云飞, 等. 冠心病患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 与小而密低密度脂蛋白胆固醇的相关性研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25 (4) : 383 - 386.
- [5] 薛桥臻, 王彤, 李敬敬, 等. 血清 sdLDL-C 水平与急性脑梗死发生及颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (1) : 70 - 72.
- [6] 仪忠俊, 董保华, 牛兆青, 等. 低密度脂蛋白胆固醇在脑小血管病中的临床意义及其与患者认知水平的关系 [J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2018, 37 (1) : 107 - 112.
- [7] 黄宁芳, 杨桂钦, 陈强, 等. 瑞舒伐他汀钙治疗老年脑梗死患者合并颈动脉粥样硬化斑块的疗效及对血脂、C 反应蛋白水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (6) : 1382 - 1383.
- [8] 徐竞, 李美英, 周曾. 小而密低密度脂蛋白胆固醇联合同型半胱氨酸检测对脑梗死老年患者预后评估的价值 [J]. *安徽医学*, 2017, 38 (9) : 1146 - 1150.
- [9] Adam S, Liu YF, Siahmansur T, et al. Bariatric surgery as a model to explore the basis and consequences of the Reaven hypothesis; Small, dense low-density lipoprotein and interleukin-6 [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2019, 16 (2) : 144 - 152.
- [10] Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, et al. Carotid Intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol increase after one year of treatment with direct-acting antivirals in patients with hepatitis C virus infection [J]. *Intern Med*, 2019, 58 (9) : 1209 - 1215.
- [11] 王颖, 李慧, 王丹, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与冠心病临床相关性研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 36 (15) : 3653 - 3654.
- [12] 朱燕忠, 宋成. 小而密低密度脂蛋白胆固醇血浆 D-二聚体水平检测在体检冠心病中的相关性探讨 [J]. *河北医学*, 2019, 25 (2) : 349 - 352.
- [13] 杨汉麒, 赵继利, 杜斌斌, 等. 急性冠状动脉综合征病人小而密低密度脂蛋白、游离脂肪酸与 Gensini 评分的相关性研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44 (3) : 320 - 324.
- [14] 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.
- [15] 秦明明, 黄雨馨, 陈雪梅, 等. LP-PLA2 与 sd-LDL 联合检测对动脉粥样硬化的辅助诊断价值 [J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42 (1) : 38 - 43.
- [16] 安宁, 邹德玲. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27 (7) : 639 - 644.
- [17] 王胜奎, 周俊. 小而密低密度脂蛋白胆固醇在心脑血管系统相关疾病中的意义 [J]. *检验医学*, 2019, 34 (1) : 19 - 22.
- [18] 毛从答, 牛兆青, 李玲玲, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46 (6) : 586 - 589.
- [19] 陈社安, 张文斌, 马婉珍. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸水平与颈动脉斑块的相关性探讨 [J]. *临床检验杂志 (电子版)*, 2017, 6 (4) : 738 - 739.
- [20] 龚倩, 胡月明, 王金金, 等. 小而密低密度脂蛋白及常见血脂指标与冠心病的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24 (8) : 845 - 849.

收稿日期: 2019 - 11 - 11 修回日期: 2019 - 12 - 12 编辑: 王娜娜

(上接第 954 页)

- [3] 李智慧, 井海云, 王丹, 等. 心力衰竭患者血浆 APN 和 LP-PLA2 水平变化 [J]. *热带医学杂志*, 2019, 19 (1) : 39 - 42.
- [4] 刘晓峰, 顾顺忠, 陆洋, 等. 稳定性冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠脉病变程度相关性分析 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34 (10) : 2058 - 2059.
- [5] 李海娜, 黄兆铨. 锌指样转录因子与抗动脉粥样硬化调控机制的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31 (6) : 680 - 684.
- [6] 李琳, 李芳, 肖婷, 等. 冠心病患者血清活化 T 细胞趋化因子水平变化及与髓过氧化物酶、脂蛋白磷脂酶 A2 水平和全球急性冠状动脉事件注册评分的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (3) : 585 - 587.
- [7] 陈运龙, 刘川, 刘小燕, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2、糖化血红蛋白水平与糖尿病患者冠脉病变程度的相关性分析 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40 (12) : 1136 - 1141.
- [8] Mouridsen MR, Sajadieh A, Carlsen CM, et al. Troponin T and N-terminal pro B-Type natriuretic peptide and presence of coronary artery disease [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75 (3) : 204 - 212.
- [9] De Cecco CN, Varga-Szemes A, Meinel FG, et al. Beyond stenosis detection; computed tomography approaches for determining the functional relevance of coronary artery disease [J]. *Radiol Clin North Am*, 2015, 53 (2) : 317 - 334.
- [10] 周晓斌, 刘莉, 李永光, 等. 锌指样转录因子 2 在冠心病患者血清中的含量及意义 [J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23 (5) : 402 - 404.
- [11] 刘季晨, 郭凯, 卢浩, 等. 红细胞分布宽度联合脂蛋白相关磷脂酶 A2 检测可提高冠心病患者的冠状动脉狭窄程度诊断的准确性 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36 (6) : 875 - 879.
- [12] 黄立纲, 王春燕, 刘炼华, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病严重程度的相关性研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41 (6) : 425 - 429.
- [13] 潘晨亮, 彭瑜, 张钰. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (1) : 90 - 94.
- [14] 巢胜吾, 邓仁辉. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和 sCD40L 与冠心病冠脉病变程度的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28 (2) : 203 - 205.
- [15] 杜文涛, 石雪, 乔艳, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠脉斑块严重程度的关系及不同剂量瑞舒伐他汀对其浓度的影响 [J]. *中国药师*, 2016, 19 (6) : 1126 - 1129.

收稿日期: 2019 - 10 - 26 编辑: 王娜娜