

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0218(2018) 02 - 0123 - 04

sdLDL 水平预测动脉粥样硬化的临床价值

秦明明¹, 朱文娇², 吴晓燕², 郑婷婷², 陶青松¹, 浦春¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 检验科, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院 检验学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 探讨小而密低密度脂蛋白(sdLDL) 水平预测动脉粥样硬化(AS) 的临床应用价值。**方法:** 实验组选取临床诊断并经血管造影证实为 AS 的患者 130 例, 同期选择 63 例健康体检者作为正常对照组。收集患者入院 24 h 内的血清标本, 统一检测小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC) 和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP) 水平。**结果:** AS 组 sdLDL-C 高于健康对照组, 差异有统计学意义($t = 10.33, P = 0.000$); sdLDL 诊断 AS 的灵敏度和特异度分别为 52.31% 和 95.24%, ROC 曲线显示 sdLDL-C 的诊断效能 AUC 为 0.844, 高于其他血脂指标(LDL-C、TC、TG) 和 hs-CRP; AS 患者的性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压与 sdLDL-C 无显著相关; 冠心病患者的冠脉病变数量与 sdLDL-C 也无显著相关; sdLDL-C 与 LDL-C、TC 之间存在中度的正相关。**结论:** sdLDL 在预测 AS 方面具有较高的灵敏度和特异度, 不易受其他相关因素的影响, 可作为临床预测 AS 发生的危险因素。

【关键词】小而密低密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 诊断价值; 危险因素**【中图分类号】**R 541.4; R 446.1 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.02.007

Clinical value of sd-LDL in atherosclerosis

QIN Mingming, ZHU Wenjiao, WU Xiaoyan, ZHENG Tingting, TAO Qingsong, PU Chun

Department of clinical laboratory, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical value of quantitative determination of small dense low-density lipoprotein (sd-LDL) in prediction of atherosclerosis (AS) . **Methods:** 130 patients clinically diagnosed with AS and confirmed by angiography were included in experimental group, and 63 healthy subjects undergoing physical examination in the corresponding periods were recruited as normal controls. Serum samples were collected within 24 hours after admission, and measured for the levels of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and high sensitive C reactive protein(hs-CRP) . **Results:** sdLDL-C was significantly higher in the AS group than that in the healthy control group ($t = 10.33, P = 0.000$) . The sensitivity and specificity was respective 52.31% and 95.24% by sdLDL-C in diagnosis of AS. ROC curve showed that the diagnostic efficacy(AUC) of sdLDL-C was 0.844, which was higher than other lipid markers(LDL-C, TC and TG) and hs-CRP. AS patient's gender, age, history of cigarette smoking, drinking and hypertension were not significantly correlated with sdLDL-C level, and there was no significant correlation between the sdLDL-C level and the number of coronary artery lesion in AS patients with coronary heart disease. However, sdLDL-C level was moderately and positively correlated with LDL-C and TC levels. **Conclusion:** sd-LDL has a higher sensitivity and specificity in predicting AS, and is immune to influence by other factors, suggesting that sd-LDL can be used as an risk factors for clinical prediction of AS.

【Key words】small, dense low-density lipoprotein; atherosclerosis; diagnostic value; risk factors**基金项目:** 国家级大学生创新创业训练计划(201610368069)**收稿日期:** 2017-10-10**作者简介:** 秦明明(1992-), 男, 2016 级硕士研究生, (电话) 15755386287, (电子信箱) m15755386287@163.com;

浦春, 男, 主任检验师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) philipepu@163.com, 通信作者。

- [4] ZHOU HAI, XU MIAO, QIN PING, *et al.* A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP [J]. *Blood*, 2015, 125(10) : 1541 - 1547.
- [5] LIU WJ, BAI J, GUO QL, *et al.* Role of platelet function and platelet membrane glycoproteins in children with primary immune thrombocytopenia [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3) : 2052 - 2060.
- [6] PATEL VL, MAHEVAS M, LEE SY, *et al.* Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2012, 119(25) : 5989 - 5995.
- [7] SIEGAL D, CROWTHER M, CUKER A. Thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(suppl 1) : S18 - 21.
- [8] ZUCKER-FRANKLIN D, TERMIN CS, COOPER MC. Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human immune deficiency virus (HIV-1) [J]. *Am J Pathol*, 1989, 134(6) : 1295 - 1303.
- [9] GHADAKI B, NAZI I, KELTON JG, *et al.* Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists [J]. *Transfusion*, 2013, 53(11) : 2807 - 2812.
- [10] ZHANG XU, ZHAO YAJING, LI XIAOQING, *et al.* Thrombopoietin: a potential diagnostic indicator of immune thrombocytopenia in pregnancy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(7) : 7489 - 7496.

心脑血管疾病是当今世界导致中老年死亡的主要原因,在我国,心脑血管疾病患病率呈逐年上升趋势,目前估计有大约3亿心脑血管疾病患者^[1]。缺血性心脑血管疾病的主要病理基础是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS),目前炎症和免疫损伤是AS多种学说中最为重要和被广泛认可的发病机制,贯穿整个疾病的进程^[2]。脂质代谢的异常,尤其是LDL和总胆固醇(total cholesterol, TC)的异常是AS最重要的危险因素。相关研究表明,LDL的亚型组分小而密低密度脂蛋白(small dense low-density lipoprotein, sdLDL)与心脑血管疾病的关系更为密切^[3],比LDL更适合作为诊断冠状动脉性心脏病标志物^[4]。本研究主要通过比较sdLDL与其他诊断指标在预测AS方面的价值,及其与AS相关危险因素和血脂指标的相关性,探讨sdLDL作为AS的预测指标在临床的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年9月~2017年9月在皖南医学院弋矶山医院就诊,临床诊断为AS并经血管造影或磁共振显像血管造影证实的患者130例(男性72例,女性58例),动脉粥样硬化的诊断标准是根据美国心脏学会(AHA)2012年发布的相关指标,AS患者的年龄为37~83岁,平均年龄(61.64±10.79)岁;同期在我院体检中心随机抽取63例(男性40例,女性23例)健康体检者作为对照组,选取的所有健康对照都无AS病史,且体检各项指标都在正常范围之内,无对检测结果存在影响的肝肾功能等疾病。对照组的年龄为38~81岁,平均年龄(61.91±11.92)岁。两组患者的性别、年龄等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 小而密低密度脂蛋白胆固醇

表1 AS组与健康对照组检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目/分组	例数	sdLDL-C	LDL-C	TC	TG	hs-CRP
AS组	130	1.15±0.42	3.14±0.66	5.33±0.97	1.89±1.05	9.32±9.27
健康对照组	63	0.66±0.24	2.28±0.70	4.34±0.71	1.21±0.45	5.85±3.02
<i>t</i>		10.33	8.30	8.00	6.25	3.87
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:sdLDL-C、LDL-C、TC、TG的单位为mol/L;hs-CRP的单位为mg/L。

2.2 不同指标对AS的诊断价值比较 sdLDL-C的灵敏度52.31%,特异度95.24%;LDL-C的灵敏度44.62%,特异度84.13%。而TC、TG、hs-CRP的灵敏度更低。通过ROC曲线分析显示,sdLDL-C对AS的诊断效能最高,其次是LDL-C和TC,结果如图1。

(small dense low density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、TC和超敏C反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)的检测使用的是日立7600全自动生化分析仪。LDL-C、TC、TG检测试剂盒均来自北京利德曼生化股份有限公司;hs-CRP检测试剂盒来自德赛诊断系统(上海)有限公司;sdLDL-C检测试剂盒来自北京九强生物技术股份有限公司。hs-CRP的检测原理是颗粒增强免疫透射比浊固定时间2点测定法;TG为GPO-PAP法;TC为CHOD-POD法;LDL-C为直接法-表面活性剂清除法;sdLDL-C为过氧化物酶法。

1.3 方法 所有门诊或住院的AS患者均禁食12h后于次日晨6~8点,前臂桡静脉抽血2~3mL置于黄色分离胶真空管,立即送到检验科,在离心机上以4000r/min的速度离心10min,分离血清,置-80℃冰箱中保存。按照日立7600全自动生化分析仪操作规程及试剂盒操作说明书对血清标本进行检测。检测结果大于对照参考值范围上限即判断为阳性。

1.4 数据处理与统计学分析 采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间、组内比较采用*t*检验和单因素方差分析;比较不同指标的灵敏度、特异度及诊断效能,绘制ROC曲线,计算出各个指标ROC曲线下面积(AUC);不同指标之间的相关性分析采用Pearson相关性分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AS组与健康对照组检测结果比较 AS组的sdLDL-C、LDL-C、TC、TG及hs-CRP均高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),如表1。

2.3 sdLDL-C与AS危险因素的相关性 AS患者血清中sdLDL-C水平在AS危险因素(性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压)之间差异无统计学意义($P>0.05$)。如表2。

2.4 sdLDL-C和LDL-C与冠脉病变数量的相关性

通过比较 130 例 AS 患者中 74 例冠状动脉粥样硬化患者的冠脉病变数量与 sdLDL-C 和 LDL-C 的相关性,发现 sdLDL-C 和 LDL-C 与冠脉病变的程度无显著相关,如表 3。

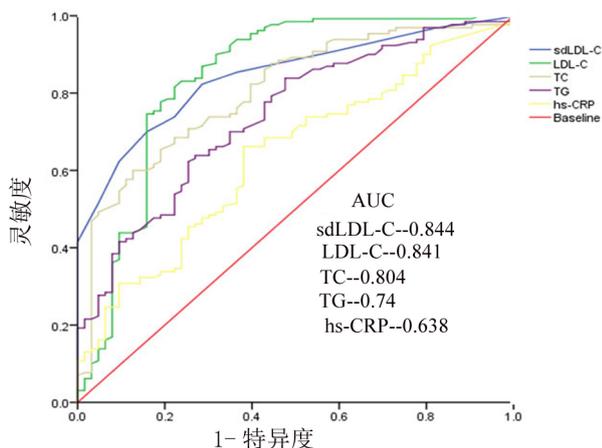
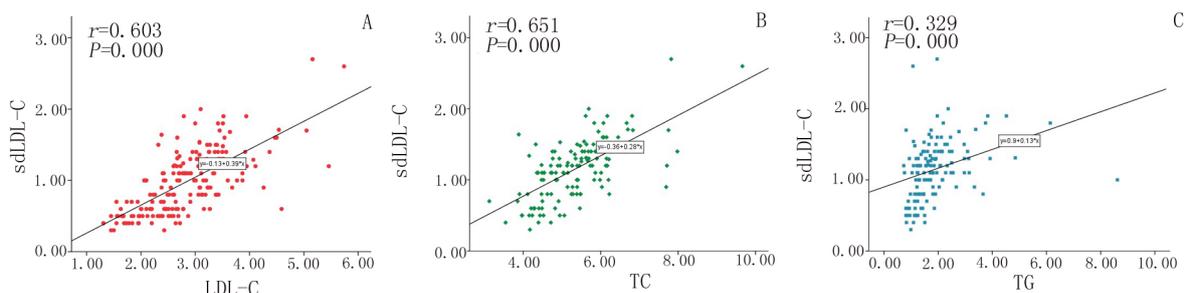


图 1 不同指标的 ROC 曲线

表 2 sdLDL-C 与 AS 危险因素的相关性

影响因素	n	sdLDL-C/(mol/L)	t	P
性别			0.356	0.723
男	72	1.14 ± 0.42		
女	58	1.16 ± 0.43		
年龄/岁			0.948	0.345
≤60	63	1.19 ± 0.46		
>60	67	1.12 ± 0.39		
吸烟			0.598	0.551
是	27	1.11 ± 0.45		
否	102	1.16 ± 0.42		
饮酒			0.395	0.694
是	35	1.13 ± 0.42		
否	95	1.16 ± 0.43		
高血压			1.203	0.231
是	89	1.18 ± 0.41		
否	41	1.08 ± 0.44		

2.5 sdLDL-C 与相关血脂指标的相关性 sdLDL-C 与 LDL-C($r = 0.603, P < 0.05$)、TC($r = 0.651, P <$



A: LDL-C; B: TC; C: TG。

图 2 sdLDL-C 与相关血脂指标的相关性

0.05) 之间存在中度正相关关系,而 sdLDL-C 与 TG 呈低度正相关($r = 0.329, P < 0.05$)。如图 2。

表 3 sdLDL-C 和 LDL-C 与冠状动脉病变程度的相关性

病变程度	n	sdLDL-C/(mol/L)	LDL-C/(mol/L)
1 支病变	27	1.03 ± 0.39	3.10 ± 0.47
2 支病变	21	1.16 ± 0.53	3.00 ± 0.85
3 支病变	16	0.93 ± 0.44	2.80 ± 0.67
4 支病变	10	1.06 ± 0.35	3.48 ± 1.31
F		0.561	0.837
P		0.643	0.481

3 讨论

目前,在临床上,心脑血管疾病尚缺乏简单、安全、有效的诊断手段,只能通过血管造影、CT 或核磁共振成像下造影进行诊断。由于心脑血管疾病的发生隐秘、起病急骤、病情进展快,短时间内就可对患者造成严重的伤害,甚至死亡。AS 是导致缺血性心脑血管疾病,如冠心病、脑梗死等最主要的病理基础,慢性炎症^[5]和脂质代谢失调^[6](尤其是 LDL 和 TC 升高,HDL 降低)是 AS 最重要的发病基础。

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)被普遍认为是一种非特异性的炎症标志物,但是,随着研究的深入,人们发现 CRP 可以直接参与炎症与 AS 等心脑血管疾病,是心脑血管疾病最有力的预示与危险因子。尤其是 hs-CRP 作为冠心病的独立危险因素,与冠心病的临床分型和心脑血管的不良事件具有密切联系^[7]。血脂中各组分,如 LDL、HDL、TC、TG 等致 AS 的作用差别较大,其中以 LDL 的作用最为重要。根据 LDL 颗粒的密度和大小不同,Lipoprint 脂蛋白分析仪可以将其分为 7 个亚组分,其中 LDL3 ~ LDL7 以小而密 LDL 为主,近年来的研究表明,sdLDL 比 LDL 与动脉粥样硬化的关系更为密切^[3,8]。

本研究中,AS 组中 sdLDL-C、LDL-C、TC、TG 及 hs-CRP 均高于健康对照组,表明上述指标的升高对 AS 的预测均有重要的价值。而通过进一步对结果的分析发现,TG 及 hs-CRP 的水平在 AS 组和健康对照组有较多交叉部分,相反 sdLDL-C、LDL-C、TC 在两组之间的交叉相对较少,表明 sdLDL-C、LDL-C、TC 对 AS 的预测价值更好。另外,我们通过对相关指标灵敏度和特异度分析发现,相比于其他指标,sdLDL-C 在预测 AS 方面具有较好的灵敏度(52.31%)和特异度(95.24%)。ROC 曲线可以较好地综合评价两种指标的诊断效能,曲线下面积(area under curve, AUC)越大,表明其诊断效能越好。本研究结果中,sdLDL-C 的 AUC 为 0.844,高于其他相关指标(LDL-C、TC、TG 及 hs-CRP),提示相比于其他血脂指标和 hs-CRP,sdLDL-C 对 AS 的预测价值更加准确可靠。此结果与相关研究一致^[9]。年龄^[10]、BMI、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病等普遍被认为是 AS 发生的高危因素,对于 AS 的发生、发展具有重要的作用。通过分析 sdLDL-C 与 AS 患者的性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压相关性,结果显示,sdLDL-C 与 AS 患者的性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压无显著相关,提示 sdLDL-C 是预测 AS 发生的独立危险因素,其水平变化不易受其他因素的影响。

为了比较 sdLDL-C 和 LDL-C 对冠心病冠脉病变的数量的评价价值,我们按照冠脉病变的数量将冠心病患者分为 4 组,结果显示 4 组冠心病患者的血清 sdLDL-C 和 LDL-C 没有显著差异,表明 sdLDL-C 与冠心病冠脉病变的数量无显著相关。这也提醒我们,sdLDL-C 水平升高可以对 AS 的发生进行预测,而 sdLDL-C 水平的高低却与 AS 的严重程度无显著相关。通过对 sdLDL-C 与相关血脂指标的相关性分析,结果表明,sdLDL-C 与 LDL-C、TC 具有中度的正相关,而 sdLDL-C 与 TG 具有低度相关。这提示我们 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 或 sdLDL-C/TC 比值的同时升高更能准确预测 AS 的发生;sdLDL-C、LDL-C、TC 的联合检测更能明显提高临床对 AS 的预测。此结果与相关报道相符^[11]。随着 sdLDL-C 检测技术的发展,新型均相酶法检测 sdLDL-C 试剂盒性能稳定,操作简单快速,重复性好,适用于自

动化操作,基本符合临床的要求^[12],为 sdLDL-C 在心脑血管疾病方面的临床检测提供了可靠的保证。

综上所述,sdLDL 不易受其他因素的影响,对于预测 AS 具有较高的灵敏度和特异度,其与 LDL-C、TC 联合检测更能准确预测 AS 的发生。因此,血清中 sdLDL 的检测对于临床诊断 AS 具有重要的临床意义,有望作为临床常规筛查 AS 的血清指标。

【参考文献】

- [1] 王阳,米树华,杨关林. 动脉粥样硬化机制研究进展[J]. 中国医药,2017,12(4):619-623.
- [2] TSIANTOULAS D, DIEHL CJ, WITZTUM JL, *et al.* B cells and humoral immunity in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2014, 14(11): 1743-1756.
- [3] ARAI H, KOKUBO Y, WATANNABE M, *et al.* Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2013, 20(2): 195-203.
- [4] AI M, OTOKOZAEA S, ASZTALOS BF, *et al.* Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study [J]. *Clinical Chemistry*, 2010, 56(6): 967-976.
- [5] BACK M, HANSSON G K. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4): 199-211.
- [6] 丁绍祥. 脂质代谢失调作为慢性应激原致动脉粥样硬化的发病机制 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(11): 2154-2157.
- [7] MONTERO-VEGA M T. The inflammatory process underlying atherosclerosis [J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(5): 373-462.
- [8] MARCO GENTILE, ROSARIO PELUSO, PAOLO RUBBA, *et al.* Association between small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35: 2023-2029.
- [9] PRAVIN K, FAUZIA A, ROOPALI K, *et al.* The Association Between Small Dense Low Density Lipoprotein and Coronary Artery Disease in North Indian Patients [J]. *Ind J Clin Biochem*, 2017, 32(2): 186-192.
- [10] TSUYOSHI NOZUE, SHINGO YAMAMOYO, SHINICHI TOHYAMAM, *et al.* Impacts of age on coronary atherosclerosis and vascular response to statin therapy [J]. *Heart Vessels*, 2014, 29: 456-463.
- [11] LI S, GUO YL, ZHAO X, *et al.* Novel and traditional lipid-related biomarkers and their combinations in predicting coronary severity [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 360.
- [12] 林文涛, 李江, 孙菲, 等. 新型均相酶法检测 sdLDL-C 试剂盒的性能评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(3): 129-132.