

2 型糖尿病合并冠心病患者小而密低密度脂蛋白 与其冠状动脉病变严重程度的相关性研究

张甜甜¹ 安军² 李伟¹ 凌宏威¹ 李树法^{3,4,5}

(1. 徐州医科大学研究生学院 徐州医科大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 江苏 徐州 221000; 2. 解放军总医院第三医学中心内分泌科, 北京 100089; 3. 徐州医科大学临床医学院, 江苏 徐州 221000; 4. 徐州医科大学附属临沂医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛 266000; 5. 青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛 266000)

【摘要】目的 探讨小而密低密度脂蛋白(sdLDL)与 2 型糖尿病(T2DM)伴冠心病(CHD)患者冠状动脉病变严重程度的相关性研究。**方法** 随机选取 2019 年 9 月—2020 年 5 月于徐州医科大学附属医院就诊的 470 例因可疑 CHD 接受了冠状动脉造影检查的患者为研究对象,其中单纯 CHD 组 295 例,T2DM+CHD 组 175 例。收集研究对象的临床资料,分析两组患者血脂指标、其他生化指标及 Gensini 评分的差异。**结果** sdLDL 是 Gensini 评分评估 T2DM 合并 CHD 患者其冠状动脉病变严重程度的重要影响因素。在 T2DM+CHD 组患者中,sdLDL 对 Gensini 评分偏高的预测价值明显优于低密度脂蛋白胆固醇(AUC 分别为 0.743 和 0.644, $P=0.018$)。**结论** sdLDL 是 T2DM 伴 CHD 患者冠状动脉病变严重程度的预测因素,sdLDL 的升高能在一定程度上预测 T2DM 伴 CHD 患者的心血管风险。

【关键词】 2 型糖尿病;冠心病;小而密低密度脂蛋白;Gensini 评分

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.020

Correlation Between Small Dense Low-Density Lipoprotein and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease

ZHANG Tiantian¹, AN Jun², LI Wei¹, LING Hongwei¹, LI Shufa^{3,4,5}

(1. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China; 2. Department of Endocrinology, Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100089, China; 3. School of Clinical Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu, China; 4. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Linyi Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 266000, Jiangsu, China; 5. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China)

【Abstract】Objective To explore the correlation between small dense low-density lipoprotein (sdLDL) and the severity of coronary artery lesions in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary heart disease (CHD). **Methods** A random selection of 470 patients who were treated in The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2019 to May 2020 who underwent coronary angiography for suspicious CHD were selected as the research objects, of which 295 were in the CHD-only group and 175 were in the T2DM+CHD group. We collect the clinical data of the study subjects, and analyze the differences in blood lipid indexes, other biochemical indexes and Gensini score between the two groups of patients. **Results** sdLDL is an important factor to evaluate the severity of coronary artery lesions in patients with T2DM complicated with CHD by Gensini score. In the T2DM+CHD group, the predictive value of sdLDL for higher Gensini score was significantly better than low density lipoprotein cholesterol (AUC were 0.743 and 0.644 respectively, $P=0.018$). **Conclusion** sdLDL is a predictive factor for the severity of coronary artery lesions in patients with T2DM and CHD, and the increase of sdLDL can predict the cardiovascular risk of patients with T2DM and CHD to a certain extent.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Coronary heart disease; Small dense low-density lipoprotein; Gensini score

目前,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一个主要的公共卫生问题,据估计,到 2030 年,患有 T2DM 的人数将增加 70%,总数将达到 4.39 亿^[1]。根据中国慢性疾病和危险因素监测研究,估计中国成人中糖尿病和前驱糖尿病的总体患病率分别为 10.9% 和 35.7%。与健康个体相比,患有 T2DM 的人群罹患心血管疾病的风险更高,T2DM 患者的心血管疾病风险增加了 2~4 倍^[2]。并且对于已在临床上表现为动脉粥样硬化的患者,其不良后果的风险会更大。因此,迫切需确定和开发最有效的预防策略,以降低 T2DM 患者的心血管风险^[3]。血脂异常的 T2DM 患者具有更高的心血管疾病风险^[2]。与胰岛素抵抗相关的 T2DM 通常伴有特定的脂质异常^[3],其特征是甘油三酯(TG)水平升高,小而密低密度脂蛋白(small dense low-density lipoprotein, sdLDL)水平升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低^[4]。虽然低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)仍是诊断和监测 T2DM 患者血脂异常的目标^[5]。但有研究表明,LDL-C 颗粒的亚组分,特别是 sdLDL 与冠心病(coronary heart disease, CHD)的相关性比 LDL-C 浓度更强^[6]。现通过研究 sdLDL 在 T2DM 伴 CHD 患者中与冠状动脉严重程度进行探索,旨在为该类人群的治疗及预后提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月—2020 年 5 月于徐州医科大学附属医院就诊的 470 例连续的不相关患者因可疑 CHD 接受了冠状动脉造影检查。其中,175 例 T2DM 合并 CHD 患者和 295 例单纯 CHD 患者。收集患者首次入院时的一般病例资料、冠状动脉造影结果以及血脂、血糖和糖化血红蛋白等生化指标。该研究得到了徐州医科大学附属医院伦理委员会的批准。纳入标准:(1)根据 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》^[7]诊断为 T2DM 的患者;(2)CHD 的诊断标准:经冠状动脉造影证实至少有 1 支冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 。排除标准:(1)1 型糖尿病及继发性糖尿病;(2)合并糖尿病急性并发症(糖尿病酮症酸中毒、糖尿病非酮症性高渗性昏迷)和微血管并发症(肾脏病变、视网膜病变和周围神经病变);(3)肾功能或肝功能不全、重大瓣膜疾病、心肌炎、恶性疾病、低血糖和昏迷的患者;(4)长期服用降脂药物。使用 Gensini 评分系统评估 CHD 患者的严重程度。在该系统中,冠状动脉管腔狭窄 $<25\%$ 为 1 分,25%~50%狭窄为 2 分,51%~75%狭窄为 4 分,76%~90%狭窄为 8 分,91%~99%狭窄为 16 分,完全闭塞为 32 分。然后,再根据不同冠状动脉分支确定相应系数,例如,左主干为 5,左前降支(LAD)近端和左回旋支(LCX)近端为 2.5, LAD 中间

和 LCX 中间为 1.5, LAD 远端和 LCX 远端和右冠状动脉的近端、中间和远端均为 1。第一对角支为 1,第二对角支为 0.5。Gensini 分数由所有冠状动脉的分数之和计算得出。

1.2 方法

收集研究对象的临床资料,包括一般资料:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史、体重指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。实验室检查指标:LDL-C、HDL-C、sdLDL、总胆固醇(CHOL)、TG、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白 a[Lp(a)]、ApoB/ApoA1、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、尿酸(UA)、空腹血糖(FBG)、胱抑素 C(CysC)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。冠状动脉造影结果指标:Gensini 评分。

1.3 统计分析

采用 SPSS 21.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析对 sdLDL 与 Gensini 评分之间的相关性进行分析,采用逻辑回归分析影响 Gensini 评分的相关因素,采用受试者操作特征曲线(ROC 曲线)评估相关指标对结局的诊断价值,检验水准均为 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 统计结果

2.1 T2DM 合并 CHD 组和单纯 CHD 组患者的一般临床特征比较

两组患者临床特征比较结果见表 1。两组患者性别、吸烟、饮酒和高血压史人数所占比例经 χ^2 检验结果显示,两组患者性别和饮酒人数所占比例差异均无统计学意义($P>0.05$),T2DM+CHD 组患者吸烟、高血压史人数所占比例均明显高于 CHD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者年龄、BMI、SBP、DBP、UA、CysC、CHOL、HDL-C、non-HDL-C、ApoA1、ApoB、ApoB/ApoA1 经独立样本 t 检验结果显示,两组患者年龄、BMI、SBP、DBP、UA、CysC、CHOL 和 HDL-C 差异均无统计学意义($P>0.05$),T2DM+CHD 组患者的 non-HDL-C、ApoB 和 ApoB/ApoA1 均明显高于 CHD 组, ApoA1 明显低于 CHD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FBG、TG、LDL-C、Lp(a)、sdLDL、HbA1c、hs-CRP 和 Gensini 评分经 Mann-Whitney U 检验结果显示,两组患者 LDL-C 和 hs-CRP 水平差异均无统计学意义($P>0.05$),T2DM+CHD 组患者的 FBG、TG、Lp(a)、

sdLDL、HbA1c 和 Gensini 评分均明显高于 CHD 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者临床特征比较

临床特征	CHD($n=295$)	CHD+T2DM($n=175$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别(女/男)	90/205	55/120	0.044	0.835
年龄/岁	62.99±11.81	64.03±10.95	0.955	0.340
吸烟史[$n(\%)$]	84(28.5)	70(40.0)	6.623	0.010
饮酒史[$n(\%)$]	58(19.7)	38(21.7)	0.285	0.594
高血压史[$n(\%)$]	114(38.6)	90(51.4)	7.308	0.007
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	25.49±3.73	25.45±3.24	0.129	0.897
SBP/mm Hg	131.01±19.58	134.06±17.44	1.703	0.089
DBP/mm Hg	77.88±11.74	78.73±11.84	0.748	0.455
UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	316.33±92.4	309.71±90.27	0.758	0.449
CysC/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.97±0.21	0.99±0.29	0.816	0.415
FBG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.37(4.96, 5.90)	8.46(6.99, 10.71)	-15.016	<0.001
CHOL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.31±1.16	4.51±1.17	1.806	0.072
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.19(0.93, 1.76)	1.42(1.07, 2.12)	-3.412	0.001
HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.06±0.28	1.02±0.24	1.653	0.099
non-HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.25±1.15	3.49±1.17	2.193	0.029
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.42(1.86, 3.09)	2.56(1.90, 3.25)	-1.481	0.139
ApoA1/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.35±0.24	1.25±0.24	4.469	<0.001
ApoB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.81±0.28	0.89±0.26	3.079	0.002
ApoB/ApoA1	0.62±0.24	0.73±0.27	4.971	<0.001
Lp(a)/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	211.00(138.00, 356.00)	201.00(127.00, 324.00)	-0.845	0.398
sdLDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.87(0.58, 1.23)	1.06(0.66, 1.50)	-2.636	0.008
HbA1c/%	5.90(5.70, 6.10)	7.60(6.80, 8.80)	-16.439	<0.001
hs-CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	7.05(2.9, 18.07)	5.95(2.60, 16.40)	-0.576	0.564
Gensini 评分/分	48.00(20.00, 82.00)	74.00(42.00, 101.00)	-5.492	<0.001
≥2 个血管病变/[$n(\%)$]	135(45.8)	128(73.1)	33.412	<0.001
>90% 狭窄/[$n(\%)$]	84(28.5)	124(70.9)	79.977	<0.001

注: 1 mm Hg=0.133 3 kPa。

2.2 T2DM 合并 CHD 组患者冠状动脉 Gensini 评分偏高的影响因素分析

根据 Gensini 评分的中位数, 将 T2DM 伴 CHD 患者分为两组: Gensini 评分低组 (< 74 分, $n=87$) 和 Gensini 评分高组 (≥ 74 分, $n=88$)。两组患者临床特征比较结果见表 2。两组患者性别、吸烟、饮酒和高血压史人数所占比例经 χ^2 检验结果显示, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者年龄、BMI、SBP、DBP、UA、CysC、CHOL、HDL-C、non-HDL-C、ApoB/ApoA1 经独立样本 t 检验结果显示, 两组患者年龄、DBP、UA、

CysC 和 CHOL 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), Gensini 评分 ≥ 74 分患者组 BMI、SBP、non-HDL-C 和 ApoB/ApoA1 均明显高于 Gensini 评分 < 74 分组, HDL-C 明显低于 Gensini 评分 < 74 分组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者 FBG、TG、LDL-C、Lp(a)、sdLDL、HbA1c 和 hs-CRP 经 Mann-Whitney U 检验结果显示, 两组患者 FBG、Lp(a) 和 hs-CRP 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), Gensini 评分 ≥ 74 分患者组 TG、LDL-C、sdLDL 和 HbA1c 均明显高于 Gensini 评分 < 74 分组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者临床特征比较

临床特征	Gensini 评分		$t/\chi^2/Z$	P
	< 74 分($n=87$)	≥ 74 分($n=88$)		
性别(女/男)	27/60	28/60	0.012	0.911
年龄/岁	63.92±11.08	64.15±10.88	0.137	0.891
吸烟史[$n(\%)$]	37(42.5)	33(37.5)	0.461	0.497
饮酒史[$n(\%)$]	21(24.1)	17(19.3)	0.598	0.439

续表

临床特征	Gensini 评分		$t/\chi^2/Z$	<i>P</i>
	<74 分(<i>n</i> =87)	≥74 分(<i>n</i> =88)		
高血压史/[<i>n</i> (%)]	49(56.3)	41(46.6)	1.658	0.198
BMI/(kg·m ⁻²)	24.74±3.01	26.15±3.33	2.927	0.004
SBP/mm Hg	131.08±17.45	137.01±17.01	2.277	0.024
DBP/mm Hg	78.11±10.55	79.33±13.03	0.677	0.499
UA/(μmol·L ⁻¹)	308.32±94.95	311.08±85.92	0.202	0.841
CysC/(mg·L ⁻¹)	1.00±0.31	0.99±0.27	0.165	0.869
FBG/(mmol·L ⁻¹)	8.43(6.86,10.08)	8.53(7.09,11.40)	-0.880	0.379
CHOL/(mmol·L ⁻¹)	4.35±1.14	4.66±1.18	1.744	0.083
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.26(0.90,1.87)	1.63(1.27,2.43)	-4.256	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.07±0.27	0.96±0.2	3.139	0.002
non-HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.28±1.11	3.7±1.2	2.387	0.018
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.26(1.73,2.93)	2.86(2.17,3.51)	-3.281	0.001
ApoB/ApoA1	0.63±0.2	0.84±0.28	5.597	<0.001
Lp(a)/(mg·L ⁻¹)	205.00(127.00,311.00)	185.50(125.50,330.00)	-0.519	0.604
sdLDL/(mmol·L ⁻¹)	0.77(0.52,1.16)	1.24(0.91,1.79)	-5.548	<0.001
HbA1c/%	7.20(6.60,8.07)	8.09(7.13,9.50)	-3.685	<0.001
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	5.95(2.70,21.07)	5.93(2.05,13.93)	-0.742	0.458

2.3 影响冠状动脉 Gensini 评分偏高的逻辑回归分析

影响冠状动脉 Gensini 评分偏高的逻辑回归分析结果见表 3。以冠状动脉 Gensini 评分是否 ≥74 分为因变量,以单因素分析中有统计学意义的指标为自变

量(包括 BMI、SBP、TG、HDL-C、non-HDL-C、LDL-C、ApoB/ApoA1、sdLDL 和 HbA1c),采用进入法建立二元逻辑回归模型。结果显示 TG、ApoB/ApoA1、sdLDL 和 HbA1c 在模型中均有统计学意义($P<0.05$),且均为影响冠状动脉 Gensini 评分偏高的影响因素($OR>1$)。

表 3 影响冠状动脉 Gensini 评分偏高的逻辑回归分析

因素	<i>B</i>	<i>S</i>	Wals χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
BMI/(kg·m ⁻²)	0.109	0.063	2.978	0.084	1.115(0.985~1.262)
SBP/mm Hg	0.017	0.011	2.187	0.139	1.017(0.995~1.039)
TG/(mmol·L ⁻¹)	0.347	0.174	3.982	0.046	1.415(1.006~1.990)
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	-0.651	0.887	0.538	0.463	0.522(0.092~2.968)
non-HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	-0.146	0.236	0.384	0.536	0.864(0.544~1.372)
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	-0.008	0.312	0.001	0.980	0.992(0.539~1.827)
ApoB/ApoA1	3.227	1.050	9.434	0.002	25.193(3.214~197.453)
sdLDL/(mmol·L ⁻¹)	1.396	0.456	9.380	0.002	4.039(1.653~9.867)
HbA1c/%	0.253	0.118	4.645	0.031	1.288(1.023~1.622)
常量	-10.332	2.757	14.042	<0.001	-

2.4 T2DM 合并 CHD 患者 sdLDL 与 Gensini 评分的相关性分析

T2DM 合并 CHD 患者 sdLDL 与 Gensini 评分的相关性分析结果见图 1。sdLDL 与 Gensini 评分的相关性经 Spearman 相关性分析结果显示, sdLDL 与 Gensini 评分之间存在明显的正相关($r=0.460, P<0.05$)。

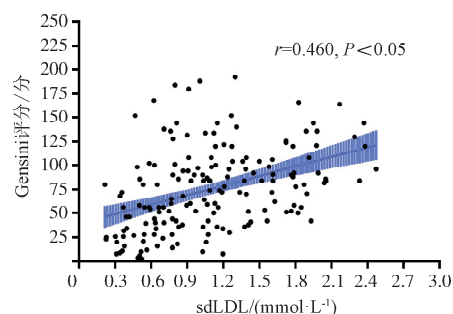


图 1 sdLDL 与 Gensini 评分的相关性

2.5 sdLDL 与 LDL-C 评估 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉病变严重程度的对比分析

sdLDL 和 LDL-C 评估 Gensini 评分偏高的 ROC 曲线见图 2, 分析结果见表 4。sdLDL 和 LDL-C 评估 Gensini 评分偏高的曲线下面积(AUC)分别为 0.743 和 0.644, 两指标的 AUC 经 Z 检验结果显示, sdLDL 对应 AUC 明显高于 LDL-C, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明 sdLDL 对 Gensini 评分偏高的预测价值明显优于 LDL-C。

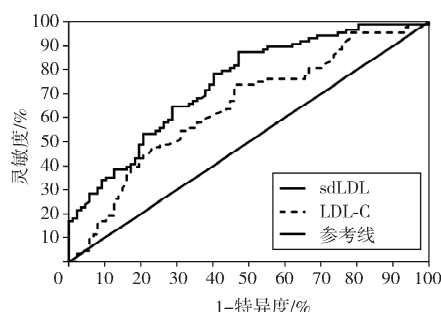


图 2 sdLDL 和 LDL-C 评估 Gensini 评分偏高的 ROC 曲线

表 4 sdLDL 和 LDL-C 评估 Gensini 评分偏高的 ROC 曲线

参数	sdLDL	LDL-C
AUC (95% CI)	0.743 (0.671 ~ 0.815)	0.644 (0.561 ~ 0.726)
S	0.037	0.042
P	<0.001	0.001
阈值	0.779	2.31
灵敏度/%	87.5	73.9
特异度/%	52.9	54.0

注: AUC 比较: $Z = -2.362$, $P = 0.018$ 。

3 讨论

本研究通过使用 Gensini 评分来评估 CHD 患者冠状动脉病变的严重程度, 比较有无 T2DM 的患者之间冠状动脉病变的严重程度, 探讨影响 T2DM 患者冠状动脉病变严重程度的影响因素。该研究的主要发现是: (1) T2DM + CHD 组 sdLDL 高于单纯 CHD 组 [T2DM + CHD: 1.06 (0.66, 1.50); CHD: 0.87 (0.58, 1.23), $P = 0.008$]。 (2) sdLDL 是 Gensini 评分评估 T2DM 伴 CHD 患者其冠状动脉病变严重程度的影响因素 ($OR\ 4.039$, 95% $CI\ 1.653 \sim 9.867$, $P = 0.002$)。 (3) 在 T2DM 伴 CHD 患者中, sdLDL 与 Gensini 评分之间存在明显的正相关 ($r = 0.046$, $P < 0.05$)。 (4) 在 T2DM 伴 CHD 患者中, sdLDL 对 Gensini 评分偏高的预测价值明显优于 LDL-C (AUC 分别为 0.743 和 0.644, $P = 0.018$)。目前的研究数据表明, 在 T2DM 合并 CHD 患者的治疗及评估中, 应注重血脂异常, 尤其是 sdLDL 的异常。

根据 1959 年发表的《弗雷明汉心脏研究》, 胆固醇水平首次被确认为心血管危险因素。据了解, 血脂参数与早期动脉粥样硬化相关^[8]。尽管 HDL-C 浓度降低和高甘油三酯血症在 T2DM 性心血管并发症的发展中的作用已得到充分证明^[9]。血脂异常、高水平的 LDL-C 和/或低水平的 HDL-C, 是已确定的冠状动脉疾病的危险因素, 可诱发内皮细胞功能障碍并损害侧支血管的生长^[10]。脂蛋白是一种异质性颗粒, 大量证据表明, LDL-C 和 HDL-C 的不同亚类可能具有不同的动脉粥样硬化风险^[11]。LDL-C 不是结构上均一的实体, 而是由大小、密度、电荷以及脂质和载脂蛋白含量不同的颗粒组成^[12]。LDL-C 颗粒可分为两种截然不同的表型: 表型 A, 体积较大和浮性较强的 LDL-C 颗粒 [大而轻低密度脂蛋白 (lbLDL)] 比例较高; 表型 B, 体积较小和密度较大的 LDL-C 颗粒 (sdLDL) 占主导地位^[13]。

近年来, sdLDL 对 T2DM 患者 CHD 严重程度的影响越来越受到关注, 一些研究表明, sdLDL 可能比 lbLDL 颗粒有更强的致动脉粥样硬化潜力。尚不清楚 sdLDL 与 T2DM 患者 CHD 严重程度相关的潜在机制。可能的机制包括: 与 lbLDL 相比, sdLDL 更易发生跨上皮转运^[14], 更易被氧化^[15], 更易糖基化, 内皮屏障渗透潜力更强^[16], 与 LDL-C 受体的结合亲和力较低^[17], 诱导炎症反应等^[18]。最新的研究发现较高浓度的 sdLDL 与较高的 CHD 风险相关^[19]。在由 Koba 及其同事进行的横断面研究中, 评估 CHD 患者冠状动脉病变严重程度时, sdLDL 水平优于 LDL-C 水平^[20], 这与本研究结果一致, 正如 sdLDL 水平更高, 伴有 T2DM 的 CHD 患者的冠状动脉狭窄程度高于无 T2DM 的 CHD 患者。更重要的是, sdLDL 浓度可独立于 LDL-C 浓度而变化^[21]。有研究表明, 在患 T2DM 的 CHD 患者中, sdLDL 不仅与其冠状动脉病变的严重程度有关, 更与冠状动脉病变血管数量及狭窄程度相关^[22]。另外, 对 T2DM 和糖尿病前期患者进行的一项前瞻性研究表明, sdLDL 比例 (通过梯度凝胶电泳测量) 可预测内膜中层厚度和胰岛素抵抗的增加^[23], 这进一步加重了 T2DM 合并 CHD 患者的心血管风险。

综上所述, sdLDL 与 T2DM 伴 CHD 患者的冠状动脉病变严重程度密切相关, 且 sdLDL 水平越高, Gensini 评分越高, T2DM 伴 CHD 患者的冠状动脉病变越严重。总之, 与传统血脂谱相结合, 应鼓励对 sdLDL 进行测量甚至评估, 以作为常规血脂项目筛查, 血浆 sdLDL 水平升高可评估 T2DM 伴 CHD 患者的心血管风险, 但由于本研究样本量小且为回顾性研究, 仍需更大样本量或前瞻性研究进一步证实。

综上所述, sdLDL 与 T2DM 伴 CHD 患者的冠状动脉病变严重程度密切相关, 且 sdLDL 水平越高, Gensini 评分越高, T2DM 伴 CHD 患者的冠状动脉病变越严重。总之, 与传统血脂谱相结合, 应鼓励对 sdLDL 进行测量甚至评估, 以作为常规血脂项目筛查, 血浆 sdLDL 水平升高可评估 T2DM 伴 CHD 患者的心血管风险, 但由于本研究样本量小且为回顾性研究, 仍需更大样本量或前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Guman MA, Cozma MA, Dobricu EC, et al. Dyslipidemia: a trigger for coronary heart disease in Romanian patients with diabetes[J]. *Metabolites*, 2020, 10(5): 195.
- [2] Li Y, Zhao L, Yu D, et al. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205709.
- [3] Nelson AJ, Nicholls SJ. Treating dyslipidemia in type 2 diabetes[J]. *Cardiol Clin*, 2018, 36(2): 233-239.
- [4] Gona H, Ray KK. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 Suppl 1: 6-16.
- [5] Inaku KO, Ogunkeye OO, Abbiyesuku FM, et al. Elevation of small, dense low density lipoprotein cholesterol—A possible antecedent of atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes patients in Jos, North-Central Nigeria[J]. *BMC Clin Pathol*, 2017, 17: 26.
- [6] Zhang Y, Xu RX, Li S, et al. Association of plasma small dense LDL cholesterol with PCSK9 levels in patients with angiographically proven coronary artery disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(4): 426-433.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [8] Li G, Wu HK, Wu XW, 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.
- [9] Esteghamati A, Asnafi S, Eslamian M, et al. Associations of small dense low-density lipoprotein and adiponectin with complications of type 2 diabetes[J]. *Endocr Res*, 2015, 40(1): 14-19.
- [10] Shen Y, Chen S, Dai Y, et al. Lipoprotein (a) interactions with cholesterol-containing lipids on angiographic coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 82.
- [11] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1769-1818.
- [12] Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(3): 221-226.
- [13] 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.
- [14] Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(9): 1363-1379.
- [15] Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, et al. Association of small dense LDL serum levels and circulating monocyte subsets in stable coronary artery disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123367.
- [16] Klisic A, Kavaric N, Vujcic S, et al. Inverse association between serum endocan levels and small LDL and HDL particles in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(15): 8127-8135.
- [17] Sakai K, Koba S, Nakamura Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(6): 965-972.
- [18] Izumida T, Nakamura Y, Hino Y, et al. Combined effect of small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) and remnant-like particle cholesterol (RLP-C) on low-grade inflammation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(4): 319-330.
- [19] Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol predicts atherosclerotic cardiovascular disease in the Copenhagen general population study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(22): 2873-2875.
- [20] Koba S, Hirano T, Ito Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 189(1): 206-214.
- [21] Santos HO, Earnest CP, Tinsley GM, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4): 503-509.
- [22] Jia A, Zeng W, Yu L, et al. Very low-density lipoprotein cholesterol is associated with extent and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *SAGE Open Med*, 2019, 7: 2050312119871786.
- [23] Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1273042.

收稿日期: 2020-10-11