



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.008

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.008>

· 论著 ·

冠心病患者低密度脂蛋白亚型分布特点

白子杰 刘洁云 秦雷

[摘要] **目的** 探讨冠心病(CHD)患者低密度脂蛋白(LDL)亚型分布情况及其与CHD的关系。**方法** 纳入CHD患者162例(CHD组),选取既往无心血管疾病病史的同期于我院健康体检并行冠状动脉造影排除CHD者207例(对照组)。收集所有受试者的一般临床资料、实验室检查结果、LDL各亚型水平、LDL平均颗粒大小及LDL A型、LDL B型占比,并分组进行比较。各变量与CHD发生风险的相关分析采用Pearson相关性分析或logistic回归分析。**结果** CHD组总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平及高血压病、糖尿病患者比例均高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组;CHD组LDL1水平、LDL平均颗粒大小及LDL A型占比均低于对照组,LDL3、LDL4、LDL5水平、LDL B型占比均高于对照组($P < 0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,LDL1及LDL平均颗粒大小与CHD的发生风险呈负相关,LDL3、LDL4、LDL5及LDL B型与CHD的发生风险呈正相关($P < 0.001$)。Logistic回归分析结果显示,LDL B型、甘油三酯(TG)、TC、LDL-C、高血压病、糖尿病均与CHD的发生风险呈正相关,HDL-C与CHD的发生风险呈负相关($P < 0.05$)。**结论** LDL3、LDL4、LDL5、LDL B型与CHD发生风险呈正相关,LDL1、LDL平均颗粒大小与CHD发生风险呈负相关。LDL3~LDL5水平升高、LDL平均颗粒大小降低和LDL B型均可作为CHD的重要危险因素。

[关键词] 冠心病; 低密度脂蛋白亚型; 危险因素**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A

Distribution characteristics of low-density lipoprotein subtypes in patients with coronary heart disease Bai Zijie, Liu Jieyun, Qin Lei. Department of Cardiology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution of low-density lipoprotein(LDL) subtypes in patients with coronary heart disease(CHD) and the relationship between low-density lipoprotein subtypes and CHD. **Methods** A total of 162 patients with CHD(CHD group) were included, and 207 patients without history of cardiovascular disease who underwent physical examination and coronary angiography in our hospital during the same period were selected as the control group. The general clinical data, laboratory results, levels of LDL subtypes, average LDL particle size and the proportion of LDL type A and LDL type B were collected and compared. Analysis of correlation between each variables and risk of CHD by using Pearson correlation analysis and logistic regression analysis. **Results** The levels of total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and proportion of hypertension and diabetes patients in CHD group were higher than those in control group, high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) level was lower than that in control group; the levels of LDL1, average LDL particle size and the proportion of LDL type A in CHD group were lower than those in control group, and the levels of LDL3, LDL4, LDL5 and the proportion of LDL type B were higher than those in control group($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that LDL1 and LDL mean particle size were negatively correlated with the risk of CHD, while LDL3, LDL4, LDL5 and LDL type B were positively correlated with the risk of CHD($P < 0.001$). Logistic regression analysis showed that LDL type B, triglyceride(TG), TC, LDL-C, hypertension and diabetes were positively correlated with the risk of CHD, HDL-C was negatively correlated with the risk of CHD($P < 0.05$). **Conclusion** LDL3, LDL4, LDL5 and LDL type B are positively correlated with risk CHD, while LDL1 and LDL mean particle size are negatively correlated with risk CHD. The increase of LDL3-LDL5 levels, the decrease of LDL mean particle size and LDL type B may be important risk factors for CHD.

[Key words] Coronary heart disease; Low-density lipoprotein type; Risk factors

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20220929)

作者单位:475000 河南省开封市中心医院心内科

通讯作者:秦雷, E-mail: qinlei378@sina.com

动脉粥样硬化性心血管病(ASCVD)及其临床表现如心肌梗死(MI)和缺血性卒中等,是全球发病率和死亡率最高的疾病之一。大量临床和遗传学研究结果显示低密度脂蛋白(LDL)水平升高可导致ASCVD^[1]。许多研究结果表明,在总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平正常的患者中仍能观察到严重的冠心病(CHD)。小而密的LDL颗粒亚型分类水平较高的患者发生心血管疾病的风险较正常人偏高。在相同LDL-C水平的患者中,LDL颗粒的个体间差异在心血管疾病(CAD)的发展中发挥着重要作用^[2,4]。了解LDL颗粒各亚型对CHD的影响,对该病的诊断、预防及后续治疗具有一定的指导意义。本文旨在探究LDL各亚型在CHD患者中的分布情况,以期更加精确地评估LDL各亚型对CHD的预测价值。

对象与方法

1. 对象:2019年5月~2020年9月于我科住院的CHD患者162例作为CHD组,所有患者在住院期间均行经冠状动脉造影检查,并符合《内科学(第9版)》中CHD诊断标准。选取既往无心血管疾病病史的同期于我院健康体检并行冠状动脉造影排除CHD者207例作为对照组。排除标准:(1)妊娠;(2)肺源性心脏病;(3)自身免疫性疾病;(4)严重肝肾功能异常;(5)急慢性感染;(6)血液病;(7)恶性肿瘤;(8)近3个月有服用他汀类药物等影响血浆脂质代谢情况。所有受试者均对本研究知情同意。

2. 方法:收集所有受试者的一般临床资料(性别、年龄、高血压病及糖尿病情况)和实验室检查结果[血清TC、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C]。应用LIPOPRINT脂蛋白分类检测系统经高分辨率聚丙烯酰胺凝胶电泳法,检测所有受试者血清中LDL颗粒大小及LDL亚型(LDL1~LDL7)水平,根据LDL各亚型平均颗粒的大小将其分为A、B两型。

LDL1、LDL2颗粒直径较大,称为大而轻的LDL,LDL3、LDL4、LDL5、LDL6、LDL7颗粒直径较小,称为小而密的LDL,总LDL平均颗粒大小 ≥ 265 nm为A型,总LDL平均颗粒大小 < 265 nm为B型。

3. 统计学处理:应用SPSS 20.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。各变量与CHD发生风险的相关分析采用Pearson相关性分析或logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较:CHD组TC、LDL-C水平及高血压病、糖尿病患者比例均高于对照组,HDL-C水平低于对照组($P < 0.05$)。两组受试者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2. 两组受试者LDL各亚型水平、LDL平均颗粒大小及LDL A型、LDL B型占比比较:CHD组LDL1水平、LDL平均颗粒大小及LDL A型占比均低于对照组,LDL3、LDL4、LDL5水平、LDL B型占比均高于对照组($P < 0.05$)。见表2。

3. LDL平均颗粒大小及LDL各亚型与CHD发生风险的相关分析:Pearson相关性分析结果显示,LDL1($r = 0.407$)及LDL平均颗粒大小($r = -0.584$)与CHD发生风险均呈负相关,LDL3($r = 0.549$)、LDL4($r = 0.488$)、LDL5($r = 0.256$)及LDL B型($r = 0.559$)与CHD发生风险均呈正相关($P < 0.001$)。而LDL2($r = 0.090$)、LDL7($r = -0.064$)与CHD发生风险均无相关性($P > 0.05$)。

4. CHD发生风险的影响因素分析:Logistic回归分析结果显示,LDL B型、TC、TG、LDL-C、高血压病、糖尿病均与CHD的发生风险呈正相关,HDL-C与CHD的

表1 两组受试者一般临床资料及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	高血压病 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CHD组	162	87/75	59.84 $\pm$ 16.35	103(63.58)	48(29.63)	4.09 $\pm$ 1.04	1.59 $\pm$ 1.06	1.27 $\pm$ 0.55	2.45 $\pm$ 0.81
对照组	207	114/93	61.91 $\pm$ 13.12	91(43.96)	31(14.97)	4.12 $\pm$ 1.01	1.11 $\pm$ 0.50	1.72 $\pm$ 1.09	2.23 $\pm$ 0.90
P 值		0.794	0.190	0.002	0.005	0.822	< 0.001	< 0.001	0.015

表2 两组受试者LDL各亚型水平、LDL平均颗粒大小及LDL A型、LDL B型占比比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LDL1 (mg/dl)	LDL2 (mg/dl)	LDL3 (mg/dl)	LDL4 (mg/dl)	LDL5 (mg/dl)	LDL7 (mg/dl)	LDL平均颗粒 大小(nm)	LDL类型[例, (%)]	
									A型	B型
CHD组	162	19.26 $\pm$ 11.00	25.35 $\pm$ 11.25	15.28 $\pm$ 8.21	6.34 $\pm$ 6.40	1.39 $\pm$ 3.84	0.02 $\pm$ 0.23	257.73 $\pm$ 7.05	20(12.3)	142(87.7)
对照组	207	29.20 $\pm$ 11.19	23.44 $\pm$ 9.97	6.60 $\pm$ 4.93	1.30 $\pm$ 2.00	0.39 $\pm$ 0.32	0.06 $\pm$ 0.40	265.97 $\pm$ 4.36	150(72.5)	57(27.5)
P 值		< 0.001	0.085	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.217	< 0.001	< 0.001	

发生风险呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 CHD 发生风险的影响因素分析

因素	OR 值	95% CI	P 值
LDL B 型	13.19	6.18 ~ 28.14	<0.001
TC	1.50	1.24 ~ 2.25	0.045
TG	2.73	1.22 ~ 4.27	0.010
LDL-C	1.31	0.58 ~ 2.96	0.025
HDL-C	0.38	0.19 ~ 0.76	0.018
高血压病	2.55	1.76 ~ 5.39	0.007
糖尿病	1.70	1.32 ~ 2.55	0.003

讨 论

心血管疾病仍是我国城乡居民的主要死亡原因, CHD 的发病率和病死率还在不断上升。血脂异常是 CHD 进展过程中一个重要危险因素,尤其是 LDL-C, 在冠状动脉粥样硬化形成和进展中发挥较大作用^[5]。相关研究发现 LDL-C 正常人群仍有患 CHD 风险^[6], 心血管疾病患者通过药物降脂治疗降低 LDL-C 后, 动脉粥样硬化的进展和心血管事件发生率并未降低^[7]。这些结果与我们既往的认知并不一致。可能在脂质代谢过程中, 还存在着尚未被了解的部分。Austin 等^[8]发现当 CHD 患者 LDL 亚型模式特点是小而密的 LDL 颗粒占优势时, 其心肌梗死风险是 LDL 亚型模式特点为大而轻的颗粒占优势患者的 3 倍, 并与心血管疾病的发生显著相关。许多研究也显示, 小而密的 LDL 颗粒对 CHD 有更好的预测效果, 小而密的 LDL 颗粒含量较高的人群发生心血管事件的概率更高, 其是 CHD 的重要危险因素^[9-11]。不同类型小而密的 LDL 颗粒具有不同的致动脉粥样硬化性, 与大而轻的 LDL 类型相比, 小而密的 LDL 类型更易致动脉粥样硬化。小而密的 LDL 特点是穿透动脉壁的能力较强, 使其成为动脉粥样硬化斑块形成的胆固醇的有效来源。重要的是, 循环时间长的小而密的 LDL 可导致血浆中小而密的 LDL 颗粒的多种致动脉粥样硬化性改变, 进一步增加其致动脉粥样硬化性风险。因此小而密的 LDL 占比是预测心血管疾病的重要指标^[12]。

本研究在排除性别、年龄等因素的差异后, 发现 CHD 组 LDL3、LDL4、LDL5 及 LDL-C 水平均高于对照组, 而 LDL7 水平在 CHD 组与对照组中均较低, 且两组比较差异无统计学意义; LDL6 水平过低, 未进行统计。CHD 组 LDL1 水平、LDL 平均颗粒大小均低于对照组, LDL3、LDL4、LDL5 水平、LDL B 型占比均高于对照组, 且上述指标均与 CHD 发生风险呈正相关, 且这 5 项指标高的人群 CHD 发生风险较高, 而 LDL1 和 LDL 平均颗粒较大的人群 CHD 发生风险较低, 这与

Chaudhary 等^[13]的研究结果相似。小而密的 LDL 颗粒较小, 更易于穿过动脉壁且更易被氧化, 进而与血管壁上的蛋白多糖结合, 经氧化修饰后转化为有较强致内皮细胞损伤作用的氧化型 LDL, 产生氧化特异性表位, 诱导免疫应答和炎症发生。此外, 小而密的 LDL 更不易被肝脏代谢, 其血浆半衰期长、滞留时间长, 从而加重对血管壁的破坏^[14]。小而密的 LDL 也被发现与纤溶酶原激活物抑制物蛋白-1 (PAI-1) 水平增加有关, 而 PAI-1 是一种纤溶抑制剂, 可增加 CHD 的发生风险^[15]。单独的 LDL 亚型导致动脉粥样硬化的发病机制还未有相关研究, 仍需对这一领域进行探讨。

由于本研究样本量少, 未能进一步详细分组了解不同严重程度的 CHD 患者中小而密的 LDL 情况; 未能了解到患者经药物治疗, 小而密的 LDL 改变后对 CHD 的影响。综上所述, CHD 组 LDL1 水平、LDL 平均颗粒大小均低于对照组, LDL3、LDL4、LDL5 水平、LDL B 型占比均高于对照组, 上述指标均与 CHD 发生风险显著相关, LDL B 型、TG、TC、LDL-C、高血压病、糖尿病均与 CHD 的发生风险呈正相关, HDL-C 与 CHD 的发生风险呈负相关, 对 CHD 的预防及诊断具有重要意义。因此临床上除关注 LDL 外, 还要对 LDL-C 各亚型进行关注。

参 考 文 献

[1] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32):2459-2472.

[2] Chaudhary R, Mathew D, Bliden K, et al. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(11):1979-1984.

[3] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials[J]. Lancet, 2010, 376(9753):1670-1681.

[4] Nishikura T, Koba S, Yokota Y, et al. Elevated small dense low-density lipoprotein cholesterol as a predictor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(8):755-767.

[5] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.

[6] Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial[J]. Circulation, 2006, 113(12):1556-1563.

[7] 米春芳, 刘庆平. 血浆低密度脂蛋白和高密度脂蛋白亚组分的临床意义及检测研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(10):1054-1060.

[8] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction[J]. JAMA, 1988, 260(13):1917-1921.

[9] 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.

[10] Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(5):1069-1077.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.009

· 论著 ·

谷胱甘肽过氧化物酶-1 在急性髓系白血病中的表达及临床意义

吐尔逊阿依·肉孜 吴八路 梁雨星 周芙玲

[摘要] **目的** 通过在线数据库挖掘分析急性髓系白血病(AML)中谷胱甘肽过氧化物酶-1(GPX1)的表达水平并探讨其临床意义。**方法** 通过癌症基因组图谱(TCGA)数据库、基因组组织表达(GTEX)数据库及阿拉巴马大学伯明翰分校癌症分析(UALCAN)数据库检索并下载 151 例 AML 患者(AML 组)和 70 例正常受试者(正常对照组)的临床资料,以 AML 患者骨髓细胞中 GPX1 表达水平的中位数为界,将 151 例 AML 患者分为高表达组(76 例)和低表达组(75 例)。通过数据库收集所有受试者 GPX1 表达水平及 AML 组患者的 FAB 分型、临床资料(性别、年龄、FLT3 突变情况、WBC 计数、骨髓及外周血原始细胞比例、细胞遗传学中高风险情况)、中位生存时间、1、2、3 年生存期及免疫细胞(未成熟树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、调节性 T 细胞、辅助性 T 细胞、记忆 T 细胞)的单样本基因集富集分析(ssGSEA)评分。采用受试者工作特征(ROC)曲线进行效能诊断。采用单因素和多因素 Cox 分析探讨影响 AML 患者预后的因素。采用 Kaplan-Meier 生存分析曲线比较高表达组和低表达组 AML 患者的生存时间。采用 Spearman 相关分析评估不同免疫细胞 ssGSEA 评分与 AML 患者 GPX1 表达水平的相关性。**结果** AML 组患者 GPX1 表达水平显著高于正常对照组,GPX1 在非 M3 型 AML 组患者中表达水平显著高于 M3 型 AML 组($P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示,GPX1 预测 AML 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.987(95% CI 0.976 ~ 0.998),GPX1 预测 M5 型 AML 的 AUC 为 0.713(95% CI 0.543 ~ 0.882)。高表达组 AML 患者 WBC 计数高于低表达组($P = 0.001$)。单因素和多因素 Cox 分析结果显示,年龄、细胞遗传学及 GPX1 表达水平均为 AML 患者预后的独立预测因素($P < 0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析曲线结果显示,高表达组患者的中位生存时间低于低表达组($P < 0.001$)。ROC 曲线分析结果显示 GPX1 表达水平预测 AML 患者 1、2、3 年生存期的 AUC 分别为 0.669、0.653、0.636。高表达组患者未成熟树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、调节性 T 细胞的富集评分均高于低表达组,辅助性 T 细胞及记忆 T 细胞的富集评分均低于低表达组($P < 0.01$)。Spearman 相关分析结果显示,GPX1 在 AML 患者中的表达水平与未成熟树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、调节性 T 细胞的富集评分均呈显著正相关,而与辅助性 T 细胞、记忆 T 细胞的富集评分均呈显著负相关($P < 0.05$)。**结论** 通过对在线数据库进行挖掘分析发现,GPX1 在 AML 中显著高表达且与患者预后呈负相关,为 AML 发病机制研究和抗肿瘤治疗提供了理论依据。

[关键词] 急性髓系白血病; 谷胱甘肽过氧化物酶-1; 预后标志; 免疫浸润

[中图分类号] R733.71 **[文献标识码]** A

基金项目:武汉大学中南医院医学人才攀登计划资助项目(PDJH202217)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液内科

通讯作者:周芙玲, E-mail:zhoufuling@whu.edu.cn

- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Chaudhary R, Mathew D, Bliden K, et al. Low-density lipoprotein 4: a novel predictor of coronary artery disease severity[J]. Curr Med Opin, 2017, 33(11):1979-1984.

- [14] 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.
- [15] Sharma SB, Garg S. Small dense LDL: risk factor for coronary artery disease(CAD) and its therapeutic modulation[J]. Indian J Biochem Biophys, 2012, 49(2):77-85.

(收稿日期:2021-08-04)

(本文编辑:余晓曼)