

# 稳定性冠心病合并糖尿病患者血脂亚组分变化及临床意义

吴育通,陈晓敏,林少沂,苏嘉

【关键词】 稳定性冠心病;糖尿病;血脂亚组分

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.017

【中图分类号】 R541.4;R587.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)06-0607-04

血脂异常被认为是影响心血管事件发生的关键因素之一<sup>[1]</sup>。血脂水平可直接影响动脉粥样硬化的进程,从而与冠心病的发生和发展密切相关<sup>[2]</sup>。糖尿病患者的心血管疾病风险显著升高,这与其血脂代谢异常密切相关<sup>[3]</sup>。同时,糖尿病引发的慢性炎症和氧化应激进一步加重血脂异常,促进动脉粥样硬化的形成<sup>[4]</sup>。当前研究多集中于糖尿病患者整体的血脂水平,而对其亚组分的探讨相对较少。本研究分析稳定性冠心病合并2型糖尿病患者的脂蛋白亚组分分布,并探究不同的亚组分对于冠心病患病的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2023年8月至2024年6月宁波大学附属第一医院收治的稳定性冠心病患者184例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁,且 $\leq 80$ 岁;(2)冠脉造影提示任意一支冠脉狭窄 $> 50\%$ ,明确冠心病。排除标准:(1)近期服用激素或免疫抑制剂等药物;(2)有肿瘤等恶性疾病;(3)有甲状腺功能亢进、垂体病变等影响血脂水平的疾病;(4)妊娠期或哺乳期妇女;(5)处于透析治疗状态的患者;(6)已入选其他可能影响本研究目的或结果的临床试验;(7)不适合本试验的情况。本研究符合《赫尔辛基宣言》,获得宁波大学附属第一医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

基金项目: 宁波市科技计划项目(2022Z149)

作者单位: 315010 宁波,宁波大学医学部(吴育通);宁波大学附属第一医院(陈晓敏、林少沂、苏嘉)

通信作者: 陈晓敏,Email: chxmin@hotmail.com

## 1.2 方法

1.2.1 基线数据采集 包括性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、文化程度、体质量指数(body mass index, BMI)、肌酐(creatinine, Cr)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等资料。

1.2.2 脂蛋白亚组分测量 入院时采集患者空腹肘部静脉血10 ml,置于EDTA抗凝管中,摇晃混匀后静置20 min,置入离心机,以4000 r/min转速、3.5 cm半径、4℃环境离心处理10 min,分层后吸取上层血清装于EP管中,在-80℃低温冰箱中贮存待测。7 d内进行样品制备。采用垂直密度梯度超速离心全自动血脂谱检测技术(vertical auto profile, VAP)测量脂蛋白亚组分。将血浆与溴化钾混合,以调解盐溶液中的密度,利于随后的脂蛋白分层;利用超速离心机和垂直转子离心样品获得密度梯度;离心样品用规律速率排空,在连续流动中,将样品与试剂混合,混合物在流经恒温槽过程中发生反应,反应后的样本以连续流动的方式输送到光谱仪流通池中进行吸光度的测量,从而得出吸光度曲线;软件将吸光度曲线从数字模型上分析成主要的脂蛋白曲线,将连续密度谱图按预设密度区间分割,对应不同亚组分。根据曲线下的面积,得出每个亚组分占对应脂蛋白的比例,将得出的比例与胆固醇浓度相乘,即得出相应脂蛋白亚组分的浓度。

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)分为LDL1、LDL2、LDL3、LDL4、sdLDL 5个亚组;高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)分为HDL2、HDL3 2个亚组分,按密度从小到大进一步分为HDL2A、HDL2B、HDL2C、HDL3A、HDL3B、HDL3C及HDL3D;极低密度脂蛋白(very low density

lipoprotein, VLDL)分为 VLDL1、VLDL2、VLDL3 3 个亚组分, 其中 VLDL3 进一步分为 VLDL3a、VLDL3b; 脂蛋白 a (lipoproteina, Lpa) 分为 Lpa1、Lpa2、Lpa3、Lpa4、Lpa5 5 个亚组; 中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 分为 IDL1、IDL2 2 个亚组。

1.2.3 Gensini 评分测算 根据冠脉粥样硬化程度与病变位置评估患者冠脉的总体病变程度, 病变血管狭窄程度按照 1%~25%、26%~50%、51%~75%、76%~90%、91%~99%及 100%分别赋分 1、2、4、8、16 及 32 分。根据病变所在位置, 乘以一定的系数, 左主干×5, 前降支和回旋支近、中、远段分别×2.5、1.5、1.0; 第一对角支×1.0, 第二对角支及钝圆支×0.5; 右冠状动脉近、中、远段, 后降支及左室后支均×1.0。相乘后的数字相加, 获取最后的总评分, 评分越高提示冠脉总体狭窄程度越高。

1.3 统计方法 应用 PASS Statistics 27.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示, 采用独立样本 *t* 检验; 偏态分布计量资料以中位数(四分位数)表示, 采用 Mann-Whitney 检验; 计数资料以频数或百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验; 影响因素分析采用 Logistic 回归分析; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 并行 Log-rank 检验。 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床基线特征 合并糖尿病 64 例, 非糖尿病 120 例。两组患者性别、年龄、BMI、文化程度、CRP、Cr, 及吸烟、饮酒及高血压占比差异均无统计学意义 (均 *P* > 0.05), 见表 1。

2.2 两组脂蛋白亚组分比较 糖尿病组患者 IDL、VLDL、RLP、IDL1、IDL2、VLDL3、VLDL3b 和 VLDL1+2 水平均低于非糖尿病组 (均 *P* < 0.05), sdLDL、LDL4 和 HDL3D 水平均高于非糖尿病组 (均 *P* < 0.05), 见表 2。

2.3 稳定性冠心病合并糖尿病患者的血管狭窄程度分析 以 Gensini 评分作为总体狭窄程度的参照, 根据 GESINI 评分中位数分类, ≤28 分的患者纳入低评分组, > 28 分的患者纳入高评分组。单因素分析显示 sdLDL-C 和 HDL3D 是冠脉狭窄的促进因素 (均 *P* < 0.05), HDL2C 和 HDL3A 是冠脉狭窄的保护因素 (均 *P* < 0.05), 见图 1。多因素分析显示,

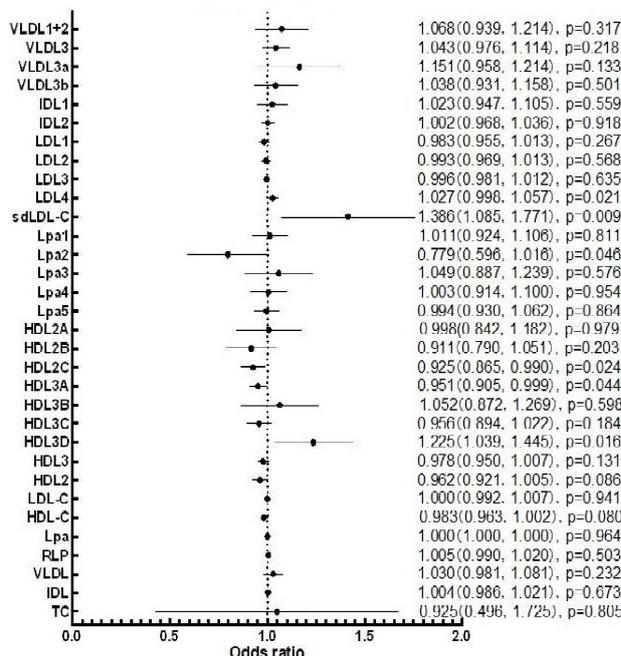


图1 冠心病合并糖尿病患者中不同血脂亚组对冠脉狭窄程度的单因素分析

表 1 糖尿病与非糖尿病患者基线数据比较

项目	糖尿病组 (n=64)	非糖尿病组 (n=120)	$\chi^2$ (t) [Z] 值	<i>P</i> 值
性别 [例(%)]	44 (68.75)	80 (66.67)	0.08	> 0.05
年龄 (岁)	64.9±8.6	65.4±11.0	(0.26)	> 0.05
吸烟史 [例(%)]	21 (32.81)	36 (30.00)	0.45	> 0.05
饮酒史 [例(%)]	6 (9.38)	18 (15.00)	1.16	> 0.05
高血压 [例(%)]	42 (65.63)	84 (70.00)	0.21	> 0.05
体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	24.41±2.64	24.62±2.92	(0.48)	> 0.05
文化程度 [例(%)]				
小学	23 (35.93)	52 (43.33)	0.91	> 0.05
初中	21 (32.81)	39 (32.50)		
高中	9 (14.06)	17 (14.17)		
大学	9 (14.06)	14 (11.66)		
C 反应蛋白 (mg/L)	0.50 (0.50, 0.52)	0.50 (0.50, 0.65)	[0.69]	> 0.05
肌酐 (mg/dl)	75.00 (62.00, 89.20)	73.00 (64.00, 83.00)	[0.80]	> 0.05

表2 稳定性冠心病合并糖尿病患者与非糖尿病患者血脂亚组分比较

指标	糖尿病组(n=64)	非糖尿病组(n=120)	Z值	P值
TC	3.390(2.860, 3.910)	3.370(2.840, 4.260)	0.82	> 0.05
IDL	0.325(0.133, 0.513)	0.450(0.230, 0.670)	2.73	< 0.05
VLDL	0.350(0.310, 0.460)	0.410(0.320, 0.600)	2.54	< 0.05
RLP	0.560(0.320, 0.780)	0.730(0.420, 1.040)	2.87	< 0.05
nonHDL	2.310(1.930, 2.860)	2.520(1.880, 3.430)	1.16	> 0.05
Lpa	145.450(62.000, 267.600)	126.200(64.980, 244.350)	0.98	> 0.05
HDL-C	0.940(0.820, 1.090)	0.910(0.740, 1.110)	0.81	> 0.05
LDL-C	1.960(1.510, 2.400)	2.030(1.480, 2.730)	0.56	> 0.05
HDL2	0.260(0.210, 0.370)	0.270(0.220, 0.360)	0.24	> 0.05
HDL3	0.670(0.540, 0.800)	0.630(0.500, 0.760)	1.47	> 0.05
HDL3D	0.071(0.048, 0.106)	0.056(0.040, 0.083)	5.27	< 0.05
HDL3C	0.240(0.190, 0.290)	0.210(0.170, 0.270)	1.51	> 0.05
HDL3B	0.034(0.001, 0.059)	0.023(0.001, 0.050)	1.06	> 0.05
HDL3A	0.300(0.250, 0.380)	0.300(0.240, 0.380)	0.04	> 0.05
HDL2C	0.154(0.116, 0.205)	0.160(0.120, 0.220)	1.02	> 0.05
HDL2B	0.072(0.057, 0.106)	0.072(0.047, 0.960)	0.44	> 0.05
HDL2A	0.041(0.013, 0.069)	0.043(0.024, 0.063)	0.19	> 0.05
Lpa5	0.040(0.013, 0.069)	0.034(0.011, 0.075)	0.09	> 0.05
Lpa4	0.020(0.001, 0.053)	0.016(0.001, 0.041)	0.73	> 0.05
Lpa3	0.001(0.001, 0.027)	0.001(0.001, 0.024)	0.41	> 0.05
Lpa2	0.001(0.001, 0.015)	0.001(0.001, 0.032)	1.56	> 0.05
Lpa1	0.046(0.001, 0.071)	0.024(0.001, 0.076)	1.19	> 0.05
sdLDL	0.061(0.047, 0.083)	0.053(0.037, 0.067)	3.71	< 0.05
LDL4	0.257(0.112, 0.439)	0.122(0.041, 0.272)	4.61	< 0.05
LDL3	0.608(0.379, 0.877)	0.549(0.365, 0.780)	0.28	> 0.05
LDL2	0.273(0.151, 0.407)	0.256(0.106, 0.467)	0.08	> 0.05
LDL1	0.292(0.142, 0.433)	0.324(0.193, 0.499)	1.68	> 0.05
IDL2	0.166(0.071, 0.253)	0.227(0.138, 0.320)	2.96	< 0.05
IDL1	0.049(0.023, 0.112)	0.081(0.030, 0.150)	2.39	< 0.05
VLDL3	0.220(0.180, 0.300)	0.260(0.200, 0.370)	2.67	< 0.05
VLDL3b	0.122(0.096, 0.169)	0.151(0.107, 0.215)	2.97	< 0.05
VLDL3a	0.098(0.085, 0.128)	0.108(0.090, 0.166)	1.74	> 0.05
VLDL1+2	0.142(0.124, 0.161)	0.156(0.130, 0.210)	2.78	< 0.05

注: TC为胆固醇, IDL为中间密度脂蛋白, VLDL为极低密度脂蛋白, RLP为脂蛋白残粒, nonHDL为非高密度脂蛋白, Lpa为脂蛋白a, sdLDL为小而密的低密度脂蛋白, HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇

HDL3D是冠脉狭窄的促进因素 ( $OR=1.450, P < 0.05$ ), 同时 HDL3A是冠脉狭窄的保护因素 ( $OR=0.962, P < 0.05$ ), 见封三图3。

2.4 生存分析 根据 HDL3D 中位数进行二分类, 对随访结果进行生存分析。结果显示, 具有高 HDL3D 患者半年生存率较低 HDL3D 患者明显下降 ( $\text{Log-rank } \chi^2=4.02, P < 0.05$ ), 见封三图4。对糖尿病组进一步生存分析, 发现高 HDL3D 患者半年生存率较低 HDL3D 患者呈现下降的趋势, 但差异无统计学意义 ( $\text{Log-rank } \chi^2=2.72, P > 0.05$ ), 见封三图5。

### 3 讨论

糖尿病患者脂蛋白异常包括定量 (TG 升高和 HDL 降低) 和定性变化 (LDL 颗粒缩小<sup>[5]</sup>, 产生大 VLDL 和功能失调的 HDL<sup>[6]</sup>)。高 TG 在糖尿病血脂异常中起核心作用, 游离脂肪酸升高会刺激肝脏 TG 的产生和肝脂肪酶活性增强, 富含 TG 的 LDL 脂质溶解增加, 使 LDL 颗粒缩小。糖尿病会导致全身血管炎症, 进而使血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid protein A, SAA) 增加, 取代 HDL 表面的蛋白质, 导致 HDL 清除率增加。这解释了糖尿病患者 HDL 水平低的原因<sup>[7]</sup>。

本研究糖尿病组常规脂蛋白有减少的趋势,但LDL、HDL中的大密度小颗粒亚组分较非糖尿病组有显著性增加,并且密度越大的脂蛋白颗粒差异越大,与文献[8]的结论相符。这些变化可能与冠心病患病相关<sup>[9]</sup>。脂蛋白的大密度小颗粒亚组已被证实与外周血管疾病存在联系<sup>[10-11]</sup>。HDL对于心血管的保护是明确的,但HDL的某些亚组却对心血管存在不良影响<sup>[12]</sup>。这为评估糖尿病患者的冠心病风险和强化降脂的目标提供新的研究方向。

本研究显示,糖尿病患者相对大颗粒HDL亚组分(如HDL3A)仍是冠脉狭窄的保护因素,但大密度小颗粒的HDL颗粒,尤其是HDL3D却是冠脉狭窄的促进因素。这可能与小颗粒的HDL功能改变以及具有更好的内膜穿透作用有关。脂蛋白的颗粒改变,尤其是小颗粒的LDL与HDL对冠心病存在促进作用<sup>[13-14]</sup>。

本研究生存分析发现,HDL3D偏高的冠心病患者半年生存率较低,这说明HDL3D的颗粒水平对冠心病患者的远期预后存在影响。极高水平的HDL已被证明有害<sup>[15]</sup>,功能失调的HDL能够促进冠心病的发生,并影响患者的远期预后<sup>[16]</sup>。大颗粒小密度的HDL被证明对心血管疾病的保护作用<sup>[17]</sup>,但小颗粒的HDL对心血管疾病的作用仍然存在相关争议。

综上所述,HDL3D是稳定性冠心病患者血管狭窄的促进因素,并且对冠心病患者的不良预后相关。但本研究尚有不足之处:(1)本研究为单中心研究,样本量的偏少可能会导致结论存在偏倚;(2)由于半年的随访较短,因此远期心血管事件有待进一步评估;(3)对相关血脂亚组分的具体机制尚不清楚,今后将对其分子机制进行进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] HU X, LIU Q, GUO X, et al. The role of remnant cholesterol beyond low-density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 117.
- [2] USSHER J R, DRUCKER D J. Glucagon-like peptide 1 receptor

- agonists: Cardiovascular benefits and mechanisms of action[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(7): 463-474.
- [3] BILGIC S, REMALEY A T, SNIDERMAN A D. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(6): 259-266.
- [4] CHATHAM J C, PATEL R P. Protein glycosylation in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(8): 525-544.
- [5] STANCIULESCU L A, SCAFA-UDRISTE A, DOROBANTU M. Exploring the association between low-density lipoprotein subfractions and major adverse cardiovascular outcomes-a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6669.
- [6] JAISWAL M, SCHINSKE A, POP-BUSUI R. Lipids and lipid management in diabetes[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, 28(3): 325-338.
- [7] LUI D T W, TAN K C B. High-density lipoprotein in diabetes: Structural and functional relevance[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(7): 805-816.
- [8] GUARDIOLA M, REHUES P, AMIGO N, et al. Increasing the complexity of lipoprotein characterization for cardiovascular risk in type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2024, 54(8): e14214.
- [9] LAMINA C, WARD N C. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 349: 63-71.
- [10] LEVIN M G, ZUBER V, WALKER V M, et al. Prioritizing the role of major lipoproteins and subfractions as risk factors for peripheral artery disease[J]. *Circulation*, 2021, 144(5): 353-364.
- [11] CHANG C K, CHENG W C, MA W L, et al. The potential role of electronegative high-density lipoprotein H5 subfraction in RA-related atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11419.
- [12] LAPPEGARD K T, KJELLMO C A, HOVLAND A. High-density lipoprotein subfractions: Much ado about nothing or clinically important?[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 836.
- [13] ZHAO Q Y, WANG J S, MIAO Z, et al. A Mendelian randomization study of the role of lipoprotein subfractions in coronary artery disease[J]. *eLife*, 2021, 10: e58361.
- [14] AHSAN L, ZHENG W Q, KAUR G, et al. Association of lipoprotein subfractions with presence and severity of coronary artery disease in patients referred for coronary angiography[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 203: 212-218.
- [15] FRAN CZYK B, RYSZ J, LAWINSKI J, et al. Is a high HDL-cholesterol level always beneficial?[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1083.
- [16] PIRILLO A, CATAPANO A L, NORATA G D. Biological consequences of dysfunctional HDL[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1644-1664.
- [17] PIKO P, KOSA Z, SANDOR J, et al. The profile of HDL-C subfractions and their association with cardiovascular risk in the Hungarian general and Roma populations[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10915.

收稿日期:2025-02-23

(本文编辑:孙海儿)