

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.018

小而密低密度脂蛋白、游离脂肪酸水平与 2 型糖尿病患者合并动脉粥样硬化的相关性研究

吴义忠, 蹇 国, 张 婷

四川省广元市中心医院检验科, 四川广元 628000

摘 要:目的 探讨血清小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)、游离脂肪酸(FFA)水平与 2 型糖尿病(T2DM)患者合并动脉粥样硬化的相关性。**方法** 选取广元市中心医院已确诊 T2DM 的患者 80 例作为 T2DM 组, 以及同期 40 例健康体检者作为对照组。采用雅培 c16000 全自动生化分析仪测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、sd-LDL、FFA 和空腹血糖(FPG)的水平, 采用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平。采用飞利浦 HD15 型彩色超声仪检测颈总动脉内膜-中层厚度(IMT), 并据此将患者分为 IMT 正常组和 IMT 增厚组。**结果** T2DM 组 LDL-C、sd-LDL、FFA、FPG 和 HbA1c 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 组 HDL-C 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。IMT 增厚组与 IMT 正常组比较, LDL-C、sd-LDL、FFA 和 HbA1c 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$), HDL-C、FPG 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。IMT 增厚组 sd-LDL 水平与 LDL-C 水平呈极强相关($r = 0.826, P < 0.05$), 与 FFA 水平呈弱相关($r = 0.378, P < 0.05$); FFA 水平与 HDL-C 水平呈中等相关($r = -0.478, P < 0.05$)。**结论** 血清 LDL-C、sd-LDL、FFA、FPG 和 HbA1c 水平与 T2DM 的发生和发展密切相关; T2DM 患者血清 LDL-C、sd-LDL、FFA 和 HbA1c 水平与其动脉粥样硬化的发生有一定的关系; 同时检测 sd-LDL、LDL-C 和 FFA 水平, 对于预测 T2DM 并发动脉粥样硬化具有一定的临床价值。

关键词: 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 小而密低密度脂蛋白; 游离脂肪酸

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)14-2007-04

The relationship between the concentrations of sd-LDL, free fatty acids and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus

WU Yizhong, JIAN Guo, ZHANG Ting

Department of Clinical Laboratory, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan, Sichuan 628000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the serum small and dense low-density lipoprotein(sd-LDL) and free fatty acids(FFA) in type 2 diabetes(T2DM) with atherosclerosis(AS). **Methods** Eighty patients with T2DM in Guangyuan central hospital from September 2018 to August 2019 were enrolled as the T2DM group, forty healthy people were enrolled as the control group. The levels of serum HDL-C, LDL-C, sd-LDL, FFA and FPG were measured by using Abbott c16000 automatic biochemical analyzer and HbA1c was measured by using HLC-723 G8 glycosylated hemoglobin analyzer. Carotid intima-media thickness (IMT) was measured by using Philips HD15 color ultrasound system and control. The diabetic patients were divided into 2 groups according to the IMT values, which are normal IMT group and increased IMT group. **Results** The serum LDL-C, sd-LDL, FFA, FPG and HbA1c levels in T2DM patients were higher than those in control group($P < 0.05$), while the level of HDL-C was lower in the T2DM group than that in the control group($P < 0.05$). The serum levels of LDL-C, sd-LDL, FFA and HbA1c in increased IMT group were statistically different from those in IMT normal group($P < 0.05$). The levels of sd-LDL were strongly correlated with LDL-C levels ($r = 0.826, P < 0.05$) and weakly correlated with FFA levels($r = 0.378, P < 0.05$) in increased IMT group. The levels of FFA were moderately correlated with HDL-C levels ($r = -0.478, P < 0.05$) in IMT increasing group. **Conclusion** The levels of serum LDL-C, sd-LDL, FFA, FPG and HbA1c are closely related to the occurrence and development in T2DM patients. The levels of serum LDL-C, sd-LDL, FFA and HbA1c in T2DM patients have a certain relationship with the occurrence of AS. Combined detection of sd-LDL, LDL-C and FFA levels has certain clinical value for predicting T2DM complicated with AS.

Key words: type 2 diabetes mellitus; atherosclerosis; small dense low density lipoprotein; free fatty acids

作者简介: 吴义忠, 男, 主管技师, 主要从事临床生物化学的相关研究。

2 型糖尿病(T2DM)常见于 40 岁以上中老年人,是一种常见的慢性疾病,主要表现为胰岛素抵抗和胰岛β细胞的功能减退。T2DM 患者在脂肪代谢中,脂蛋白脂肪酶活性增加,脂肪动员加速,三酰甘油(TG)、胆固醇、游离脂肪酸(FFA)等异常升高^[1]。一直以来,血脂异常、高血压和糖尿病作为心血管疾病的危险因素^[2-3],已经被广泛应用于临床诊疗。然而,许多低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平正常的个体仍发生了心血管疾病,低密度脂蛋白(LDL)颗粒存在异质性,长久以来一直认为 LDL 的亚类,尤其是小而密低密度脂蛋白(sd-LDL),更容易导致动脉粥样硬化^[4]。本研究对不同人群的血清 sd-LDL、FFA 等血脂代谢指标水平进行了检测,旨在探讨 T2DM 患者心血管病变与血脂、血糖水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月至 2019 年 8 月于本院内分泌科住院并确诊 T2DM 的患者 80 例作为 T2DM 组。T2DM 的确诊采用世界卫生组织(WHO)1999 年糖尿病诊断标准:(1)有糖尿病典型症状如多尿、烦渴多饮和难以解释的体质量减轻,随机葡萄糖水平≥11.1 mmol/L;(2)空腹葡萄糖水平≥7.0 mmol/L;(3)口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 葡萄糖水平≥11.1 mmol/L。排除标准:妊娠及哺乳期妇女;最近 15 d 口服其他治疗药物而影响检测结果者;并发有其他系统严重病变者;病情有变化者。另外,选取同期本院体检中心的健康体检人群 40 例作为对照组。两组之间年龄、性别构成差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组人群的基本情况			
组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄(岁)
T2DM 组	80	35/45	52.3±8.73
对照组	40	18/22	51.5±8.54

1.2 方法

表 2 T2DM 组和对照组血清 HDL-C、LDL-C、sd-LDL、FFA、FPG 和 HbA1c 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	sd-LDL(mmol/L)	FFA(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)
T2DM 组	80	1.16±0.27	3.35±1.08	1.16±0.46	0.70±0.29	10.29±3.72	9.07±1.85
对照组	40	1.55±0.11	2.54±0.38	0.37±0.09	0.40±0.17	4.71±0.33	5.06±0.14
<i>t</i>		4.481	29.021	7.751	3.108	21.663	21.503
<i>P</i>		0.000	0.004	0.000	0.004	0.000	0.000

表 3 T2DM 患者 IMT 正常组与 IMT 增厚组血清 HDL-C、LDL-C、sd-LDL、FFA、FPG 和 HbA1c 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	sd-LDL(mmol/L)	FFA(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)
IMT 正常组	44	1.21±0.27	2.64±1.07	1.15±0.45	0.90±0.22	10.02±2.51	8.25±1.04
IMT 增厚组	36	1.11±0.26	3.56±1.38	1.50±0.19	1.03±0.29	10.94±4.77	10.09±1.72
<i>t</i>		1.759	3.368	4.742	2.156	50.597	5.626
<i>P</i>		0.083	0.001	0.000	0.034	0.299	0.000

1.2.1 标本采集 使用促凝黄色采血管和 EDTA 抗凝管在空腹状态下分别采集静脉血 2~3 mL,黄色采血管 3 500 r/min 离心 5 min 分离血清,不能立即检测的标本分装后于-70℃保存。

1.2.2 生化指标的检测 采用雅培 c16000 全自动生化分析仪,sd-LDL、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LDL-C、FFA 和葡萄糖检测试剂均为北京九强生物科技股份有限公司产品。所有操作均按试剂盒说明书和仪器标准操作规程严格操作。糖化血红蛋白(HbA1c)测定在 HLC-723 G8 HbA1c 分析仪(日本东曹株式会社生产)上进行,使用原装试剂盒,采用高效液相色谱法测定。所有操作严格按仪器标准操作规程操作。

1.2.3 颈总动脉内膜-中层厚度(IMT)的检测及分组 采用飞利浦 HD15 型彩色超声仪,分别测量颈总动脉(距分叉部 1.5~2.0 cm)及分叉处前后壁、颈动脉窦部、颈内动脉起始端 3 个部位的 IMT,两侧共 6 个部位,取其平均值。将 IMT≥1.0 mm 作为动脉粥样硬化靶器官损害的标准^[5]。按所测 IMT 值将上述患者分为 2 组:IMT 增厚组(IMT≥1.0 mm)36 例,伴或不伴斑块;IMT 正常组(IMT<1.0 mm)44 例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理。连续性变量服从正态分布的采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不同指标计量数据间的相关性分析采用 Pearson 相关分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血脂、HbA1c 及空腹血糖(FPG)水平的比价 T2DM 组 HDL-C、LDL-C、sd-LDL、FFA、FPG 和 HbA1c 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。T2DM 组 HDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 IMT 正常组、增厚组血脂、HbA1c 及 FPG 水平的比较 IMT 增厚组与 IMT 正常组比较,LDL-C、sd-LDL、FFA 和 HbA1c 水平差异有统计学意义($P<0.05$),HDL-C 与 FPG 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

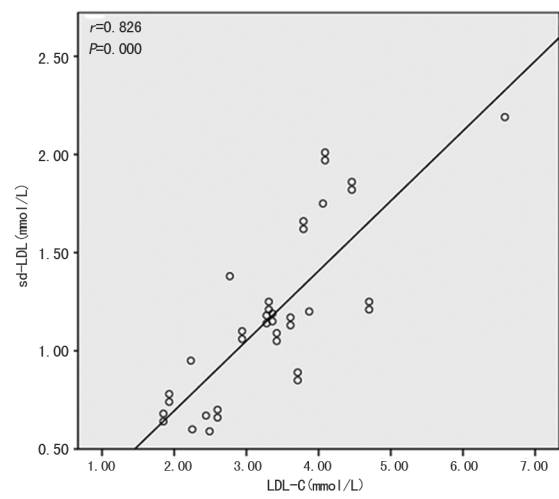


图 1 IMT 增厚组 sd-LDL 与 LDL-C 水平相关性

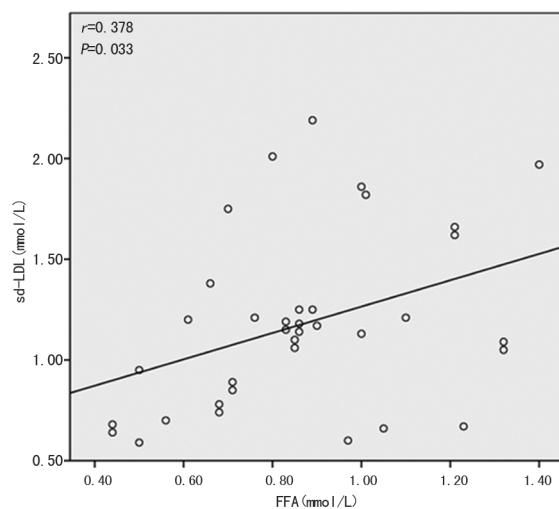


图 2 IMT 增厚组 sd-LDL 与 FFA 水平相关性

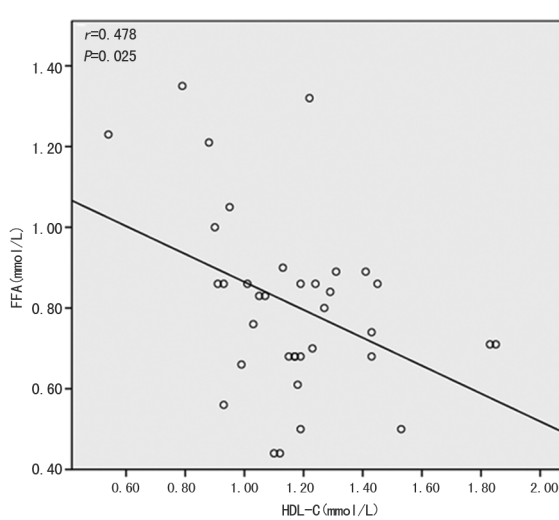


图 3 IMT 增厚组 FFA 与 HDL-C 水平相关性

2.3 相关性分析 IMT 增厚组 sd-LDL 水平与

LDL-C 水平呈极强相关($r=0.826, P<0.05$),与 FFA 水平呈弱相关($r=0.378, P<0.05$)。FFA 水平与 HDL-C 水平呈中等相关($r=-0.478, P<0.05$),见图 1~3。

3 讨论

LDL 颗粒具有多分散度,根据其颗粒密度和颗粒大小可以分为 A、B 两型^[6]。其中较大的颗粒为 A 型;B 型主要由直径小于 25.5 nm 的小颗粒组成,密度较大,称为 sd-LDL,其所携带的胆固醇称之为 sd-LDL 胆固醇。有研究证实了 sd-LDL 的水平与动脉粥样硬化发病风险有关^[7-8]。本研究发现,T2DM 患者 IMT 正常组与 IMT 增厚组 sd-LDL 的水平有明显差异,与上述报道一致。sd-LDL 对 LDL 受体的亲和力较低,血浆清除延迟,同时由于和蛋白聚糖结合力较强,增加了其在动脉壁中的滞留时间而更易被氧化,导致动脉粥样硬化发生^[9]。

本研究中,T2DM 组 sd-LDL 和 LDL-C 水平高于对照组,HDL-C 水平低于对照组。脂蛋白脂肪酶(LPL)是 TG 的一种关键水解酶,它的活性主要取决于胰岛素的功能。由于 T2DM 患者普遍胰岛素水平降低或胰岛素抵抗,因此 T2DM 患者 LPL 的活性也会随之降低,水解 TG 能力下降,导致富含 TG 的脂蛋白代谢受阻,因而 T2DM 患者体内 TG 水平增高和 HDL-C 生成减少。LPL 还可作为几种 LDL 受体的配体,使极低密度脂蛋白(VLDL)对 VLDL 受体的亲和力下降,进而导致 LDL-C 升高。

本研究表明,T2DM 患者普遍存在血脂代谢异常,FFA 作为血脂代谢的中间产物之一,它是细胞膜脂质结构和前列腺素合成的供体,也是人体重要的能源物质,为各器官提供能量^[10]。有研究表明,FFA 与高血压等心血管疾病具有密切关系^[11]。FFA 参与了动脉粥样硬化形成过程中的炎症反应及内皮功能的损伤,促使机体处于高凝状态和引起心肌收缩障碍。有研究指出非糖尿病患者的血浆 FFA 水平是冠心病新的独立鉴别指标^[12]。王白石等^[13]研究发现,在男性和女性中急性心肌梗死组 FFA 水平显著高于非急性心肌梗死组;根据不同性别最佳截断值进行 logistic 分析心肌梗死的发病风险,校正后男性和女性 FFA 水平大于截断值患者的发病风险分别是小于截断值患者的 2.56 倍和 5.46 倍;FFA 是否可以作为心血管疾病的鉴别诊断指标或冠状动脉病变程度指标尚存有争议。郝亚平等^[14]研究发现经校正腰围、体质指数等参数后,空腹 FFA 与冠心病独立相关,提示空腹 FFA 水平可能是冠心病的独立危险因素。本研究中,T2DM 组 FFA 水平明显高于对照组,同时 T2DM 患者 IMT 正常组与 IMT 增厚组 FFA 的水平差异明显,与上述研究结果一致,说明在 T2DM 伴动脉粥样硬化患者中检测 FFA 水平对于疾病的预后和发展有重要意义。

本研究显示,IMT 增厚组的 sd-LDL 水平与 LDL-C 水平呈极强相关($r=0.826, P<0.05$),与 FFA 水平呈弱相关($r=0.378, P<0.05$);FFA 水平与 HDL-C 水平呈中等相关($r=-0.478, P<0.05$)。糖尿病患者大血管和微小血管动脉粥样硬化等慢性并发症可进一步引起患者心、脑、肾等重要器官损伤,是患者的主要死因。目前临床上对心脑血管疾病的诊断除超声检查、血管造影、CT 或磁共振外尚缺乏简单、有效的诊断手段。心脑血管疾病的发生通常隐匿、起病急、进展快,若诊治不及时患者短时间内就会有难以逆转的伤害,甚至死亡。因此,T2DM 患者定期检测血清 sd-LDL、FFA、HDL-C、LDL-C 等可对动脉粥样硬化等心血管疾病及并发症有较早的预知和防治,同时也为指导 T2DM 患者降脂治疗、降低心血管疾病风险提供了有力的实验室依据。

参考文献

[1] 林杰,陈力平,孔维菊,等. 2 型糖尿病患者血清小而密 LDL 胆固醇水平、脂类代谢紊乱情况以及胰岛素治疗对脂类代谢的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(12):1021-1025.

[2] ISMAIL O, BETUL T, ORCIN T A, et al. The effects of type 2 diabetes mellitus and its complications on physical and pulmonary functions; a case-control study[J]. Physiother Theory Pract, 2018, 34(1):1-7.

[3] SCHULTE D M, PAULSEN K, TURK K, et al. Small dense LDL cholesterol in human subjects with different chronic inflammatory diseases[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(11):1100-1105.

[4] SATTAR N, PETRIE J R, JAAP A J. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction[J]. Atherosclerosis, 1998, 138(2):229-235.

[5] 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 等. 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(8):633-636.

[6] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10):833-853.

[6] BERNEIS K K, KRAUSS R M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity[J]. J Lipid Res, 2002, 43(9):1363-1379.

[7] ZHANG Y, XU R X, 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.

[8] AOKI T, YAGI H, SUMINO H, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and small dense low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by homogenous assay in Japanese subjects[J]. Clin Chim Acta, 2015, 442(1):110-114.

[9] FISHER W R. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins manifestations of the physiologic phenomenon in man[J]. Metabolism, 1983, 32(3):283-291.

[10] 宋杰,胡阳黔,刘坚,等. 黄芩多糖通过活化 AMPK-eNOS 信号通路减轻游离脂肪酸对血管内皮细胞的损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(7):1305-1308.

[11] 朱柏乐, 格列美脲与二甲双胍联合对于 2 型糖尿病患者游离脂肪酸与胰岛素抵抗的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3):360-361.

[12] YANG N, GUO S, ZHENG F, et al. High plasma fatty acid concentrations were present in non-diabetic patients with coronary heart disease[J]. Clin Lab, 2014, 60(1):125-131.

[13] 王白石, 李东阳, 陈兴国, 等. 游离脂肪酸与冠心病患者冠脉病变严重程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6):1352-1354.

[14] 郝亚平, 马晓静, 周密, 等. 血清游离脂肪酸水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 复旦学报(医学版), 2012, 39(5):465-469.

(收稿日期:2020-01-10 修回日期:2020-04-02)

(上接第 2006 页)

[10] 马芳艳, 韩艳娥. 小儿哮喘疾病控制过程中的健康教育[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(20):111-114.

[11] 张建丽. 硫酸特布他林雾化液和布地奈德混悬液联合多索茶碱治疗变异性哮喘患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 16(33):2218-2220.

[12] 田野. 布地奈德联合异丙托溴铵雾化吸入治疗支气管哮喘急性发作的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(11):162-163.

[13] RAZI C H, CORUT N, ANDIRAN N. Budesonide reduces hospital admission rates in preschool children with

acute wheezing[J]. Pediatr Pulmonol, 2017, 52(6):720-728.

[14] 周捷, 林科雄, 谯敏. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合泮托拉唑和莫沙必利对哮喘合并胃食管反流病患者肺功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21):181-183.

[15] SCICCHILONE N, BRAIDO F, LAVERINI F, et al. Routine use of budesonide/formoterol fixed dose combination in elderly asthmatic patients: practical considerations[J]. Drugs Aging, 2017, 34(5):321-330.

(收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-05-11)