

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00224

低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值与动脉粥样硬化的关系

Relationship of low- and high-density lipoprotein cholesterol with atherosclerosis

乙成成, 刘雯雯, 张颖秋, 郭志军, 王湘芸, 袁志忠, 周长林, 殷仁富*

第二军医大学长征医院贵宾诊疗科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比值(LDL-C/HDL-C 比值)与早期动脉粥样硬化的关系。**方法** 共连续收集 2006 年 5 月至 2010 年 6 月在第二军医大学长征医院贵宾诊疗科健康体检者 1 320 例,其中男性 885 例,女性 435 例,平均年龄(49.0±10.0)岁,利用多元逐步回归法了解 LDL-C/HDL-C 比值与颈动脉内中膜厚度的相关性。**结果** LDL-C/HDL-C 比值与颈动脉内中膜厚度独立相关(男性: $\beta=0.067\ 3, P=0.005$;女性: $\beta=0.033\ 2, P<0.001$),而且在女性患者中,即使 LDL-C 水平在合适范围内($<3.37\ \text{mmol/L}$),该相关性仍然存在($\beta=0.100\ 9, P=0.015$)。**结论** LDL-C/HDL-C 比值是颈动脉粥样硬化的独立危险因素;相对于 LDL-C 而言,LDL-C/HDL-C 比值是一项更有价值的临床预测指标。

[关键词] 低密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇;颈动脉内中膜厚度**[中图分类号]** R 541.4**[文献标志码]** B**[文章编号]** 0258-879X(2011)02-0224-03

血清低密度脂蛋白胆固醇水平升高是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的主要危险因素^[1-4]。降低血 LDL-C 水平可以减少将来发生心脑血管事件的危险性,而且危险性大小取决于 LDL-C 降低程度^[5-6]。流行病学研究表明血 LDL-C 水平与心脑血管事件危险性负相关^[7-8]。近期众多研究表明,心脑血管事件与 LDL-C/HDL-C 比值明显相关^[9-14]。颈动脉粥样硬化近年来作为许多大规模心血管临床试验的一个“替代终点”,成为反映全身动脉粥样硬化病变的一个“窗口”。颈动脉内中膜厚度增厚是动脉粥样硬化的亚临床表现。在颈动脉内中膜厚度增厚时,表明已存在大动脉僵硬增加,因此早期发现颈动脉改变对靶器官损害的评估及处于亚临床心血管病变的患者进行早期预防具有重要意义。本研究旨在探讨 LDL-C/HDL-C 比值是否对动脉粥样硬化具有预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象 连续选取 2006 年 5 月至 2010 年 6 月在第二军医大学长征医院贵宾诊疗科住院健康体检者 1 320 例(男性 885 例,女性 435 例)纳入本研究,年龄 18~86 岁,平均(49.0±10.0)岁。入选者均经过详细病史询问、体格检查、实验室生化指标测定及颈动脉超声检查。所有研究对象均同意加入该研究,且已上报医院医学伦理委员会批准实施。

1.2 临床及实验室生化指标测定 详细询问患者年龄、吸烟史、糖尿病及其他既往疾病史,血压测量时要求患者静息 20~30 min,所有患者取卧位测量右上臂肱动脉血压,测量 2

次,取平均值。入院后第 2 天晨(空腹 12 h)抽取静脉血,检测血三酰甘油、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、脂蛋白 α 、尿酸和糖化血红蛋白等相关实验室指标。血糖、血脂和肝功能测定应用酶法(拜耳 ADVIA1650 全自动生化分析仪),糖化血红蛋白应用高压液相法(Primus Corporation)测定,血尿酸测定采用尿酸酶-过氧化物酶偶联法,并计算每例研究对象的 LDL-C/HDL-C。根据 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》中血脂水平分层标准,血清 LDL-C $<3.37\ \text{mmol/L}$ 为合适范围,3.37~4.12 mmol/L 为边缘升高, $\geq 4.14\ \text{mmol/L}$ 为升高。

1.3 颈动脉内中膜厚度测量 横纵向观察颈总动脉,颈总动脉后壁纵向超声显像可表现为由相对较低回声分隔的两条平行亮线,即“双线型”图像。内线为内膜与管腔的分界线,外线为中外膜分界线,其间距离即为颈动脉内中膜厚度。颈动脉超声检查采用日本东芝 Nemio 30 超声诊断仪,探头频率 7 MHz,检查前受检者休息 10~15 min,取平卧头仰位,肩背部垫一薄枕,充分暴露颈部,头略偏向对侧,先从锁骨内侧面端横向检查颈总动脉,然后沿胸锁乳突肌外缘纵切扫描,分别依次测量双侧颈总动脉主干(颈动脉分叉部近端 2 cm)、分叉部及颈内动脉起始部(颈动脉分叉部远端 1 cm)3 个主要节段近侧壁和远侧壁内侧面到中膜与外膜交界面之间的垂直距离,并对每一节段从不同方向获取超声图像的最大值即为所测颈动脉内中膜厚度,最终所取的颈动脉内中膜厚度值为所测得 12 处颈动脉内中膜厚度值的平均值^[15]。

1.4 统计学处理 统计分析采用 SAS 8.0 软件,计量资料

[收稿日期] 2010-10-03 **[接受日期]** 2011-01-19**[作者简介]** 乙成成,硕士. E-mail: dryicheng@gmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885531, E-mail: yinrenfu28@sohu.com

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验, 采用多元线性回归模型分析 LDL-C/HDL-C 比值及其他检测指标与颈动脉内中膜厚度的相关性, 同时为了避免将不重要的危险因素引入回归方程, 降低模型的精度, 进一步应用多元逐步回归法 ($\alpha_{\text{入}} = 0.10, \alpha_{\text{出}} = 0.05$) 分别筛选了男女不同患者与颈动脉内中膜厚度相关的独立危险因素。检验水平 (α) 为 0.05。

表 1 入选患者临床基线资料比较

危险因素	男 ($n=885$)	女 ($n=435$)	P 值
年龄 (岁)	48.9±9.6	49.3±11.0	0.61
收缩压 p /mmHg	125.7±12.2	119.4±12.2	< 0.01
舒张压 p /mmHg	80.5±8.7	75.8±7.7	< 0.01
总胆固醇 c_B /(mmol·L ⁻¹)	4.7±0.9	4.8±0.9	0.22
三酰甘油 c_B /(mmol·L ⁻¹)	2.1±1.7	1.4±1.2	< 0.01
LDL-C c_B /(mmol·L ⁻¹)	2.8±0.6	2.8±0.6	0.18
HDL-C c_B /(mmol·L ⁻¹)	1.2±0.3	1.4±0.4	< 0.01
LDL-C/HDL-C	2.6±0.8	2.1±0.8	< 0.01
尿酸 c_B /(μ mol·L ⁻¹)	398.4±83.6	295.2±77.2	< 0.01
脂蛋白 α ρ_B /(mg·L ⁻¹)	303.5±235.6	345.3±274.2	0.02
空腹血糖 c_B /(mmol·L ⁻¹)	5.4±1.7	5.0±1.4	< 0.01
HbA _{1c} (%)	5.8±1.3	5.4±1.0	< 0.01
CIMT l/mm	1.4±0.5	1.2±0.5	< 0.01

1 mmHg=0.133 kPa. LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; CIMT: 颈动脉内中膜厚度

2.2 多元回归分析结果 多元线性回归模型分析发现: LDL-C/HDL-C 比值 ($P=0.03$)、尿酸 ($P=0.03$)、年龄 ($P<0.01$)、收缩压 ($P<0.01$)、脂蛋白 α ($P<0.01$) 及糖化血红蛋白 ($P<0.01$) 均为颈动脉内中膜厚度增加的独立危险因素, 而 LDL-C 则没有统计学意义 ($P=0.15$)。利用多元逐步回归法筛选表 1 中的所有变量后, 发现男性 LDL-C/HDL-C 比值、年龄、收缩压及糖化血红蛋白为颈动脉内中膜厚度的独立危险因素, 而女性颈动脉内中膜厚度的独立危险因素则为年龄、总胆固醇、LDL-C/HDL-C 比值、尿酸及糖化血红蛋白 (表 2)。此外, 进一步筛选血 LDL-C 在合适范围内 (< 3.37 mmol/L) 颈动脉内中膜厚度的独立危险因素, 发现仅女性 LDL-C/HDL-C 比值具有统计学意义 ($\beta=0.1009, P=0.015$)。

表 2 男女两组研究对象颈动脉内中膜厚度相关危险因素的多元逐步回归分析变量筛选

危险因素	男性		女性	
	标准化回归系数	P 值	标准化回归系数	P 值
年龄	0.019 6	< 0.001	0.017 2	< 0.001
收缩压	0.006 5	< 0.001	-	-
总胆固醇	-	-	-0.060 6	0.022
脂蛋白 α	-	-	0.000 3	0.002
糖化血红蛋白	0.040 5	0.001	0.065 7	0.009
LDL-C/HDL-C	0.067 3	0.005	0.033 2	< 0.001
尿酸	-	-	0.000 3	0.021

LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇

3 讨论

脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素。总

2 结果

2.1 不同性别临床基线资料比较 除年龄、总胆固醇、LDL-C 外, 收缩压、舒张压、三酰甘油、HDL-C、脂蛋白 α 、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸、颈动脉内中膜厚度在男、女中差异均存在统计学意义 (表 1)。

胆固醇、三酰甘油、LDL-C, 特别是氧化的低密度脂蛋白胆固醇或极低密度脂蛋白胆固醇增高, HDL-C 减低, 载脂蛋白 A 减低和载脂蛋白 B 增高都被认为是相关危险因素。国外 SPARCL 研究 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 表明, 在近期发生卒中或短暂性脑缺血发作的患者中 LDL-C/HDL-C 比值的基线值与再发卒中或首次发生心血管事件存在相关性^[16]。国际和国内血脂异常防治指南一致推荐 LDL-C 水平达标是防治心血管病变的首要目标, 2001 年美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第 3 次指南 (NCEP ATP III) 把 LDL-C 看作是血脂控制的基石, 因而 LDL-C 的作用备受重视。

虽然血 LDL-C 浓度已明确被证实是动脉粥样硬化疾病的主要危险因素, 而且减少其浓度可以减少心血管事件发病率^[1-6], 然而本研究并未发现 LDL-C 与颈动脉粥样硬化存在明显相关性, 导致该结果的原因可能为: LDL-C 被氧化修饰成氧化型低密度脂蛋白胆固醇是发生动脉粥样硬化的关键步骤, 而氧化 HDL-C 颗粒含有多种载脂蛋白及酶, 具有强大的抗氧化活性, 不仅可以整合过渡金属离子、中断脂质氧化链式反应, 还可以摄取、储存、转运及酶解脂质氧化产物, 即 HDL-C 可通过多种途径来抗 LDL-C, 从而可以对抗动脉粥样硬化的发生。而本研究人群主要为健康体检人群, 绝大多数患者同时共存的心脑血管疾病的危险因素并不多, 所以该人群 HDL-C 的基线值可能高于上述既往研究所纳入的冠心病患者。

Kinosian 等^[14]研究发现一般人群的 TC/HDL-C 比值或者 LDL-C/HDL-C 比值在预测患者后继发生冠心病的价值高于单纯 TC 或 LDL-C。一项有关冠心病患者血脂浓度与颈动脉粥样硬化斑块相关性研究表明 LDL-C/HDL-C 比值

比单纯 HDL-C 或 LDL-C 的相关系数要高^[17]。本研究表明 LDL-C/HDL-C 比值是健康体检人群颈动脉粥样硬化的独立危险因素,而且 LDL-C/HDL-C 比值较其他危险因素的偏回归系数高,表明此比值对于动脉粥样硬化的评价更灵敏。

为进一步证实血液中 HDL-C 与 LDL-C 浓度的平衡对动脉粥样硬化形成的重要作用,我们利用多元逐步回归法分析了 LDL-C 在合适范围(< 3.37 mmol/L)内研究对象的 LDL-C/HDL-C 比值与颈动脉粥样硬化的关系。在女性中该相关性仍然存在($\beta=0.1009, P=0.015$),但在男性中未发现相关性,除性别差异造成的影响外,其他可能的机制尚待进一步研究。

综上所述,血 LDL-C/HDL-C 比值是颈动脉粥样硬化的独立危险因素;而且相对于 LDL-C 而言,LDL-C/HDL-C 比值是一项更有临床使用价值的预测指标。因此在单一指标的基础上评估动脉粥样硬化及心血管疾病的危险性是不全面的,全面认识 LDL-C/HDL-C 比值及由 LDL-C、HDL-C 和三酰甘油构成的脂质三角,是脂质治疗中进行危险评估、诊断和治疗的基础。

[参考文献]

- [1] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)[J]. *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389.
- [2] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349-1357.
- [3] Downs J R, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro D R, Beere P A, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study[J]. *JAMA*, 1998, 279: 1615-1622.
- [4] Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368: 1155-1163.
- [5] Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *New Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504.
- [6] Waters D, Guyton J, Herrington D, McGowan M, Wenger N, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit[J]? *Am J Cardiol*, 2004, 93: 154-158.
- [7] Gordon T, Castelli W P, Hjortland M C, Kannel W B, Dawber T R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study[J]. *Am J Med*, 1977, 62: 707-714.
- [8] Miller N E, Thelle D S, Forde O H, Mjos O D. The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study[J]. *Lancet*, 1977, 309: 965-968.
- [9] Barter P, Gotto A M, LaRosa J C, Maroni J, Szarek M, Grundy S M, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events[J]. *New Engl J Med*, 2007, 357: 1301-1310.
- [10] Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia[J]. *Circ J*, 2002, 66: 1087-1095.
- [11] Hsia S H, Pan D, Berookim P, Lee M L. A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 1047-1052.
- [12] Ingelsson E, Schaefer E J, Contois J H, McNamara J R, Sullivan L, Keyes M J, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women[J]. *JAMA*, 2007, 298: 776-785.
- [13] Kastelein J J, van der Steeg W A, Holme I, Gaffney M, Cater N B, Barter P, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment[J]. *Circulation*, 2008, 117: 3002-3009.
- [14] Kinoshita B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121: 641-647.
- [15] Riley W A. Cardiovascular risk assessment in individual patients from carotid intimal-medial thickness measurements[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6: 225-231.
- [16] Amarenco P, Goldstein L B, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici M G, O'Neill B J, et al. Baseline blood pressure, low-and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 515-520.
- [17] Phan B A, Chu B, Polissar N, Hatsukami T S, Yuan C, Zhao X Q. Association of high-density lipoprotein levels and carotid atherosclerotic plaque characteristics by magnetic resonance imaging[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007, 23: 337-342.

[本文编辑] 孙岩