

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.011>

## LDL-c/HDL-c对女性2型糖尿病患者颈动脉斑块形成的影响

何亮军

(马鞍山市人民医院内分泌科, 安徽 马鞍山 243000)

**[摘要]** 目的: 评估LDL-c/HDL-c(L/H)在女性2型糖尿病患者颈动脉斑块形成中的影响。方法: 根据颈动脉彩色多普勒超声检查结果, 将210例女性2型糖尿病患者, 分为颈动脉斑块组100例, 对照组(无颈动脉斑块)110例, 收集一般临床资料以及颈动脉斑块的危险因素进行比较, 采用单因素分析、logistic回归分析、绘制ROC曲线等方法评估L/H在临床中的优势。结果: 两组之间入组人群年龄, 病程, 收缩压, HbA1c, UA, LDL-c, HDL-c及L/H差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组BMI, TC, TG和舒张压比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 通过logistic回归分析, 剔除混杂因素, 年龄, HbA1c, UA, L/H的OR值分别为1.128, 1.469, 1.005, 1.952, 提示均为颈动脉斑块形成的危险因素。L/H的ROC曲线下面积(0.689)优于LDL-c(0.571), 差异有统计学意义。结论: L/H在糖尿病血管病变的评估中, 更加全面和准确, 价值更高。

**[关键词]** 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 女性2型糖尿病; 颈动脉斑块

## Effect of LDL-c/HDL-c in formation of carotid artery plaque in female patients with type 2 diabetes mellitus

HE Liangjun

(Department of Endocrinology, Maanshan People's Hospital, Maanshan Anhui 243000, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the significance of LDL-c/HDL-c (L/H) in formation of carotid artery plaque in female patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 210 female patients with type 2 diabetes mellitus were divided into two groups: the experimental group consists of 100 cases who had carotid artery plaque and the control group included 110 cases without carotid artery plaque according to results of color Doppler ultrasound in carotid artery. The general clinical data and risk factors of carotid artery plaque were collected and compared; The clinic advantages of LDL-c/HDL-c were evaluated by single factor analysis, logistic regression analysis, receiving the ROC curves, and so on. **Results:** There were statistical differences between the two groups in age, the course of disease, the systolic pressure, HbA1c, UA, LDL-c, HDL-c and L/H ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in their BMI, TC, TG and diastolic blood pressure ( $P > 0.05$ ). With the method of rejecting confounding factors and with the help of logistic regression analysis, OR values of ages, HbA1c, UA and LDL-c/HDL-c were 1.128, 1.469, 1.005 and 1.952 respectively, which indicated they were risk factors in developing carotid artery plaque. The area under the ROC curve of LDL-c/HDL-c was 0.689 and that of LDL-c was 0.571, showing that LDL-c/HDL-c

收稿日期 (Date of reception): 2017-04-25

通信作者 (Corresponding author): 何亮军, Email: xixihahabamubi@163.com

was better than LDL-c as an evaluation parameter. **Conclusion:** More comprehensiveness, accuracy and value can be achieved when applying L/H to evaluating diabetic angiopathy.

**Keywords** low density lipoprotein cholesterol; high density lipoprotein cholesterol; female with type 2 diabetes mellitus; carotid artery plaque

大血管病变是2型糖尿病患者最常见的死亡和致残原因。2型糖尿病中的多种组分如血糖、血压、血脂、尿酸(uric acid, UA)、吸烟等均参与大血管病变的发生、发展。2型糖尿病最常见的脂代谢紊乱为TG的异常,亦导致LDL-c的升高和HDL-c的下降。LDL-c升高一直以来认为是冠心病的独立的危险因素<sup>[1-2]</sup>。HDL-c随着被美国心脏病学会和美国心脏协会作为风险计算的一个变量纳入新指南中<sup>[3-4]</sup>,越来越被重视。因此,纳入HDL-c,对心脑血管病进行全面的评估,成为的众多学者的共识。血浆LDL-c/HDL-c(L/H)尚未成为一个广泛应用的临床指标,但在众多的研究中已证实其在在大血管病变评估中的意义,有报道<sup>[5-6]</sup>说明L/H升高与心脑血管不良事件的发生及预后密切相关。由于脂代谢异常是糖尿病的重要组成成分,这些指标的存在对于糖尿病患者具有十分重要的价值。糖尿病外周血管病变一般推荐踝肱指数(ankle brachial index, ABI)进行筛查,但血管病变往往在ABI变化之前即开始出现。颈动脉斑块是糖尿病患者大血管病变的直接表现,对于心脑血管终点事件的早期评估和预测有重要的作用。彩色多普勒超声目前被认为是诊断动脉病变的有效手段<sup>[7]</sup>,其临床检测方便易行,费用低,无创伤,是评估糖尿病患者大血管病变的重要方法。本文旨在通过糖尿病患者颈动脉斑块与LDL-c, L/H两种指标的相关性评估,绘制ROC曲线作一比较,为临床提供有价值的思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2012年1月至2017年4月在安徽省马鞍山市人民医院内分泌科住院的女性2型糖尿病患者210例。糖尿病的诊断采用1997年美国糖尿病协会(ADA)的诊断标准。入组患者既往无他汀类药物服用史。排除标准:1)年龄 $\leq 70$ 岁;2)糖尿病病程 $\leq 10$ 年,糖化血红蛋白(HbA1c)控制 $\leq 9.0\%$ ;3)无高血压病或高血压患者血压控制在 $\leq 140/90$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);4)无糖尿病急性并发症或严重的慢性并发症;5)无严重的

心、脑、肾等器官的基础病;6)无肿瘤、风湿免疫结缔组织病等其他基础疾病;7)近期无严重感染、手术等;8)无吸烟及酗酒史。选取患者在入院期间内行颈动脉彩色多普勒超声检查,超声型号为ALOKA Profound  $\alpha 10$ 和Phillips IU22。根据结果分为斑块组和对照组(无颈动脉斑块),其中斑块组100人,平均年龄59.79岁;对照组110人,平均年龄53.22岁。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料

详细记录基本临床资料:基本信息(年龄、性别),临床表现,相关体征(血压、身高、体重、腰围、BMI),既往史(高血压、高脂血症、冠心病、吸烟饮酒史等)。

#### 1.2.2 标本采集

颈动脉彩超[斑块超声诊断标准:颈动脉内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT) $\geq 1.5$  cm,大于周围正常IMT值至少0.5 mm或大于周围正常IMT值50%以上,且凸向管腔的局部结构变化,即可以考虑为斑块]。双侧颈动脉采用ALOKA Profound  $\alpha 10$ 和Phillips IU22型彩色多普勒超声,检测IMT及斑块性状,探头频率为7~12 MHz。收集各组隔夜禁食8 h后的清晨静脉血,检测TC, TG, LDL-C, HDL-C, 血糖, HbA1c和UA等指标。

### 1.3 统计学处理

用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示;正态分布计量资料采用独立样本 $t$ 检验,计数资料采用卡方检验。将有统计学意义的变量,与颈动脉斑块的发生行logistic多元回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制ROC曲线比较L/H与LDL-c在糖尿病大血管病变中的价值。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

在一般资料对比中,血压选取入院前3天血

压平均值。两组之间年龄, 病程, HbA1c, SBP, UA, LDL-c, HDL-c及L/H差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表1)。提示糖尿病作为包含血糖、血脂、血压、体重、UA等代谢紊乱的综合性疾病, 其血管病变的形成与众多的影响因素相关。而患者BMI, TC, TG和DBP等指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。尽管入组时已严格筛选, 尽量剔除血压等混杂因素的影响, 但患者SBP的统计学价值仍表明血压在颈动脉斑块形成中的重要影响。将所有有意义的指标纳入logistic多元回归分析。

## 2.2 Logistic 多元回归分析

将有意义的变量纳入logistic多元回归分析进行调整后, 发现年龄, HbA1c, UA, L/H四项指标为颈动脉斑块的危险因素(表2, 图1)。

## 2.3 绘制 ROC 曲线

LDL-c在logistic多元回归分析调整后没有表现出统计学意义, 但由于LDL-c是血管病变公认的危险因素, 与L/H比较绘制ROC曲线, 其曲线下面积计算见表3, L/H优于LDL-c。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

变量	斑块组	对照组	t	P
年龄/岁	59.79 ± 7.13	53.22 ± 8.02	-6.25	<0.0001
糖尿病病程/年	4.52 ± 2.95	3.19 ± 2.72	-3.41	0.0008
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.35 ± 2.70	23.31 ± 2.94	-0.09	0.9288
SBP/mmHg	126.90 ± 9.96	123.60 ± 10.53	-2.30	0.0224
DBP/mmHg	78.22 ± 6.78	76.35 ± 7.68	-1.86	0.0646
HbA1c/%	7.70 ± 0.92	7.30 ± 0.87	-3.21	0.0015
UA/(mmol·L <sup>-1</sup> )	302.60 ± 91.35	270.20 ± 70.70	-2.87	0.0045
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.85 ± 0.93	4.68 ± 0.77	-1.43	0.1532
TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.47 ± 1.60	2.10 ± 1.34	-1.84	0.0674
LDL-c/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.85 ± 0.68	2.64 ± 0.56	-2.49	0.0137
HDL-c/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.16 ± 0.31	1.30 ± 0.33	3.22	0.0015
L/H	2.58 ± 0.71	2.16 ± 0.74	-4.19	<0.0001

表2 Logistic多元回归分析结果

Table 2 Results of multivariate logistic regression analysis

变量	B	S.E	$\chi^2$	P	OR (95%CI)
年龄	0.12	0.02	27.99	<0.0001	1.128 (1.079~1.180)
HbA1c	0.38	0.19	4.22	0.0400	1.469 (1.018~2.120)
UA	0.01	0.00	7.29	0.0069	1.005 (1.001~1.009)
L/H	0.67	0.24	7.71	0.0055	1.952 (1.217~3.131)

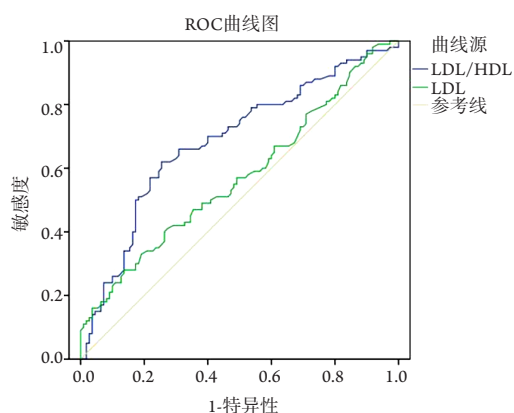


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curves

表3 LDL-c和L/H曲线下面积

Table 3 Areas under ROC curve of LDL-c and L/H

变量	AUC	S.E	P value	95%CI
LDL-c	0.571	0.40	0.075	0.493~0.649
L/H	0.689	0.37	<0.001	0.612~0.758

### 3 讨论

动脉粥样硬化是糖尿病大血管病变的主要表现形式。糖尿病患者心脑血管等靶器官的损害主要来自动脉粥样硬化。一直以来, LDL-c作为冠心病独立的危险因素被广大医务工作者所共识。对于糖尿病患者, 较之普通病人, LDL-c的控制有着更加严格的标准。本研究中, LDL-c在一般资料比较中显示出统计学差异, 但经logistic多元回归分析调整后差异并无统计学意义, 考虑的原因有多种, 比如入组样本量不足、混杂因素的影响等, 但糖尿病患者血脂代谢异常的主要表现常为TG的升高和高密度脂蛋白的下降, LDL-c的升高常常不突出。虽然LDL-c总量无差异, 但对于糖尿病患者, LDL-c中氧化型LDL-c(Ox-LDL-c)和糖基化型LDL-c(G-LDL-c)的比例增加, 是动脉粥样硬化的重要致病因素<sup>[8-9]</sup>。除外直接促进动脉硬化的形成, 还可以通过促体内脂质氧化、促炎、促泡沫细胞形成等作用加速动脉硬化的进展。

氧化型LDL-c(sdLDL-c)是具有致动脉粥样硬化作用的主要LDL-c亚型<sup>[10]</sup>。糖尿病患者伴有脂代谢紊乱中, 尤其是血糖控制不佳时, TG增加, 以及脂蛋白氧化和脂蛋白酶活性增高, 小而密的sdLDL-c浓度和比例明显上升。此外高血糖下的LDL-c修饰使LDL-c无法进入正常的代谢途

径, 从而引起一系列的病变。梁德志等<sup>[11]</sup>的研究证实了糖尿病大血管病变导致的急性心肌梗死与动脉粥样硬化和LDL-c的升高密切相关。故LDL-c在logistic多元回归分析的结果符合糖尿病患者的特点。

HDL-c在两组一般资料比较中差异有统计学意义。HDL-c由肝和小肠分泌产生, 主要有磷脂、游离胆固醇、胆固醇酯、载脂蛋白A-I组成。除逆向转运胆固醇功能外, 还具有抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节血管内皮等多种功能<sup>[12-13]</sup>。HDL-c在被氧化修饰后, 则有着显著的抗氧化能力, 能够通过中断脂质氧化链式反应、摄取酶解脂质氧化产物等多个途径对抗LDL-c的致动脉粥样硬化作用。由于HDL-c有着较强的抗动脉粥样硬化的作用<sup>[13-14]</sup>, 故HDL-c与冠心病的相关性研究层出不穷。当HDL-c <40 mg/dL时, 冠心病发病明显增加<sup>[15]</sup>, 而HDL-c水平每降低1 mg/dL, 冠心病发病风险上升2%~3%<sup>[16]</sup>。早在Framingham Heart Study<sup>[17]</sup>中, 已经证实HDL-c水平与动脉粥样硬化呈负相关, 是独立于LDL-c外的危险因素。作为冠心病等危症的糖尿病, 其大血管病变的发生与HDL-c同样密切相关。糖尿病患者ApoA I糖基化后配体功能弱化, 而其作为HDL-c受体的配体, 是清除胆固醇的重要颗粒, 因此, HDL-c糖基化后, 清除胆固醇作用显著下降。

虽然LDL-c早已被证实其在心脑血管疾病评估中的重要意义, 但缺乏HDL-c的参与不能全面反映糖尿病人群脂代谢紊乱在血管病变中的作用。L/H可作为一个简便、更加有效的实用性临床指标。通过logistic多元回归分析, L/H的OR值1.952, 为独立的危险因素。L/H升高可使机体炎症反应、氧化应激反应以及内质网应激加重, 从而损伤血管内皮细胞功能, 增加慢性心脑血管疾病患者斑块的易损性<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>表明: 相对于单纯的降低LDL-C水平, 控制L/H比值更能有效的降低心脑血管疾病的发病风险。而多项研究<sup>[19-20]</sup>也证实: L/H的升高与心脑血管事件密切相关。SPARCL(stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels)研究<sup>[21]</sup>纳入4 000多例近期发生中风或短暂性脑缺血发作的患者, 随访发现: L/H与心脑血管终点事件(卒中再发或心血管事件)存在相关性。在糖尿病患者中, 心血管事件与两者均密切相关, LDL-c每降低1 mmol/L, 风险下降36%, HDL-c每升高0.1 mmol/L, 风险降低15%<sup>[22]</sup>。在一项34例冠心病患者的研究<sup>[23]</sup>中, L/H与动脉粥样硬化的相关系数比单纯的LDL-c或HDL-c均要高。2型糖尿病

患者由于高血糖和高胰岛素血症等作用, 可出现氧自由基的迅速增加和氧化应激反应的加重, 进一步导致或加重脂代谢紊乱, 加速大血管并发症的发生和发展。通过绘制ROC曲线, 计算曲线下面积, LDL-c/HDL-c为0.689, LDL-c为0.571, 可以看出, L/H在评估女性糖尿病患者的颈动脉斑块中的临床价值, 优于LDL-c。

目前本研究样本量小, 时间短, 性别局限, 尚需进一步扩充样本量深入研究。但结果对于临床, 仍具有一定的指导意义。

## 参考文献

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.
- Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins :a consensus statement from the national lipid association[J]. *J Clin Lipidol*, 2013, 7(5): 484-525.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/ AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 63(25 Pt B): 2935-2959.
- Nimkuntod P, Tongdee P. Plasma low density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol concentration ratio and early marker of carotid artery atherosclerosis[J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(4): S58-S63.
- Tani S, Matsumoto M, Nakamura Y, et al. Association of the low-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio and body mass index with coronary plaque regression[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, 12(4): 279-286.
- Peters SA, Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness :a suitable alternative for cardiovascular risk as outcome?[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011, 18(2): 167-174.
- Matsumoto T, Takashima H, Ohira N, et al. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(2): 451-457.
- Ma GM, Halayko AJ, Stelmack GL, et al. Effects of oxidized and glycated low-density lipoproteins on transcription and secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2006, 15(1): 3-10.
- 张正清, 王连升, 陈福祥. 小而密低密度脂蛋白的临床应用及检测[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(11): 1211-1212.  
ZHANG Zhengqing, WANG Liansheng, CHEN Fuxiang. Clinical application and detection of sdLDL[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2011, 32(11): 1211-1212.
- 梁德志, 何靖霜, 廖芳莲. 颈动脉粥样硬化、低密度脂蛋白与糖尿病大血管病变所致急性心肌梗死的关系[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(5): 643-644.  
LIANG Dezhi, HE Jingshuang, LIAO Fanglian. The correlations between carotid atherosclerosis/low-density lipoprotein and acute myocardial infarction caused by diabetic vascular lesions[J]. *Journal of Qiqihar University of Medicine*, 2014, 35(5): 643-644.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al. Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice :current prospects and future challenges[J]. *Circulation*, 2013, 128(11): 1256-1267.
- Luscher TF, Landmesser U, Von Eckardstein A, et al. High-density lipoprotein :vascular protective effects,dysfunction,and potential as therapeutic target[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1): 171-182.
- Khera AV, Cuchel M, De La Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 127-135.
- Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study[J]. *Ann Epidemiol*, 1992, 2(1/2): 23-28.
- Gotto AM Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2002, 144(6): S33-S42.
- Franceschi G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(12A): 9N-13N.
- Kimura T, Itoh T, Fusazaki T, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol/high-density lipoprotein-cholesterol ratio predicts lipid-rich coronary plaque in patients with coronary artery disease-integrated-backscatter intravascular ultrasound study[J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1392-1398.
- Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment[J]. *Circulation*, 2008, 117(23): 3002-3009.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol,very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events[J]. *New Engl J Med*, 2007, 357(13): 1301-1310.
- Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A 3rd, 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(2): 515-520.
22. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23)[J]. *BMJ*, 1998, 316(7134): 823-828.
23. Phan BA, Chu B, Polissar N, et al. Association of high-density lipoprotein levels and carotid atherosclerotic plaque characteristics by magnetic resonance imaging[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007, 23(3): 337-342.

**本文引用：**何亮军. LDL-c/HDL-c对女性2型糖尿病患者颈动脉斑块形成的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1612-1617. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.011

**Cite this article as:** HE Liangjun. Effect of LDL-c/HDL-c in formation of carotid artery plaque in female patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(8): 1612-1617. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.011