

• 论 著 •

中国人群 sdLDL-C 水平与冠心病心绞痛相关性的 Meta 分析*

肖洋洋¹, 李宝绚², 陈柳燕¹, 陈治中^{3△}

(1. 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530200; 2. 滨州医学院附属医院眼科, 山东滨州 256603; 3. 广西壮族自治区人民医院检验科, 广西南宁 530021)

摘要:目的 分析小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)与冠心病心绞痛的相关性,进而探讨 sdLDL-C 作为冠心病进展相关标志物的意义。方法 计算机检索 Pubmed、中国知网、万方、维普数据库中 sdLDL-C 与冠心病相关的病例对照研究,采用 Revman5.2 软件进行数据分析。结果 最终纳入文献 12 篇,患者 1 571 人,稳定性心绞痛 854 人,不稳定性心绞痛 717 人,不稳定性心绞痛组 sdLDL-C 水平与稳定性心绞痛组比较,差异有统计学意义($P=0.002$),加权均数差(WMD)=0.19 mmol/L,95% CI :0.07~0.31。结论 不稳定性心绞痛患者 sdLDL-C 水平明显高于稳定性心绞痛患者,sdLDL-C 检测可以作为评估冠心病进展的独立危险指标。

关键词:小而密低密度脂蛋白胆固醇; 心绞痛; 冠心病; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.008

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2020)07-0799-04

文献标识码:A

Meta-analysis of the correlation between sdLDL-C levels and angina pectoris in Chinese population*

XIAO Yangyang¹, LI Baoxuan², CHEN Liuyan¹, CHEN Zhizhong^{3△}

(1. Department of Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China;

2. Department of Ophthalmology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou,

Shandong 256603, China; 3. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of

Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To analyze the correlation between small dense and low-density lipoprotein cholesterol(sdLDL-C) and angina pectoris, then to explore the significance of sdLDL-C as a marker of coronary heart disease progression. **Methods** Case-control studies of sdLDL-C and coronary heart disease were searched from Pubmed, CNKI, Wanfang and VIP databases. Revman5.2 statistical software was used for data analysis. **Results** Finally, 12 references were included, 1 571 patients, 854 patients with stable angina pectoris and 717 patients with unstable angina pectoris. The sdLDL-C level of the unstable angina pectoris group was significantly different from that of the stable angina pectoris group($P=0.002$), weighted mean difference(WMD)=0.19 mmol/L, 95% CI :0.07-0.31. **Conclusion** The level of sdLDL-C in patients with unstable angina is significantly higher than that in patients with stable angina. The sdLDL-C test can be used as an independent risk indicator for evaluating the progression of coronary heart disease.

Key words: small dense and low-density lipoprotein cholesterol; angina pectoris; coronary heart disease; Meta-analysis

冠心病是我国最常见的心血管疾病之一,据推算患病人数约为 1 100 万,具有极高的致死率,严重影响我国居民生活和社会发展^[1]。心绞痛是冠心病非心肌坏死期主要的临床表型,根据疾病进展和疼痛性质分为稳定性心绞痛(SAP)和不稳定性心绞痛(UAP)。一直以来,高脂血症被看做是冠心病发生的危险因素,但常规血脂指标因为影响因素较多,特异性较差。

小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)是 LDL-C 中密度大而颗粒小的一种分型,被认为与冠心病的发生有良好的相关性,但其具体作用机制和在冠心病进展中发挥的作用还不甚明晰,尤其在 SAP 和 UAP 之间的变化还存在争议^[2-3]。本文采用 Meta 分析方法,分析中国人群 sdLDL-C 水平与冠心病心绞痛的关联,旨在评估 sdLDL-C 作为冠心病进展监测指标的作

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81260007)。

作者简介:肖洋洋,男,在读研究生,主要从事临床生化检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: tjchenzz@126.com。

本文引用格式:肖洋洋,李宝绚,陈柳燕,等. 中国人群 sdLDL-C 水平与冠心病心绞痛相关性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 799-802.

用,为 sdLDL-C 的临床应用及进一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以“冠心病”或“心绞痛”、“小而密低密度脂蛋白胆固醇”为中文检索词,"coronary disease"OR "myocardial ischemia" OR "myocardial infarction" OR "cardiac disease" OR "heart disease" OR"angina pectoris","sdLDL-C" OR "small dense low density lipoprotein cholesterol " OR "small dense low-density lipoprotein cholesterol"为英文检索词检索中国期刊网全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库、Pubmed 并辅以文献追溯及手工检索的方法,收集国内外截止 2019 年 7 月公开发表的研究有关国内人群血浆 sdLDL-C 水平与心绞痛关系的文献。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 研究对象:纳入的研究对象有明确的诊断标准,研究应包含 SAP 和 UAP 分组;研究类型:病例对照研究;结局指标:血清或血浆 sdLDL-C 水平;各研究具有采用统一的检测方法。

1.2.2 排除标准 (1)不符合纳入标准的文献;(2)未明确区分 SAP 和 UAP 的文献;(3)临床相关资料不全或无法提取数据的文献;(4)重复发表的文献;(5)质量低下的文献。

1.3 质量评价和数据提取 由两名研究者单独使用纽卡斯尔-渥太华(NOS)量表^[4]对纳入的研究进行质量评价,评价内容包括研究对象的选择、病例与对照的可比性、结果评价,共计 9 分,≥6 分为高质量研究。对于两位研究者评价结果一致的文献纳入后续研究,不一致的文献交由第三位研究者判定是否纳入。提取纳入的资料包括作者、发表时间、样本量、平均年龄、性别比例、sdLDL-C 测定试剂及水平。

1.4 统计学处理 研究采用 Revman5.2 软件进行统计学分析。合并效应量采用加权均数差(WMD)及 95%置信区间(95%CI)表示,异质性检验采用 I^2 评估研究结果间的异质性,当有异质性时,采用随机效应模型进行合并分析,反之则采用固定效应模型。根据漏斗图识别发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初次检索到相关文献 337 篇,剔除重复文献后,剩余 245 篇,通过阅读标题和摘要,剔除无关、不符合标准的 213 篇,剩余 32 篇,阅读全文后按照纳入和排除标准,剔除无法提取有效数据的文献 8 篇,未明确区分心绞痛类型的文献 10 篇,无明确检测方法的文献 2 篇,最后纳入 12 篇文献^[2,5-15]。

2.2 文献基本特征和质量 纳入的 12 篇文献的研究对象共计 1 571 人,SAP 组 854 人,UAP 组 717 人。对文献的质量评价结果显示,纳入的文献质量均≥6 分,质量较高。文献的基本特征及质量见表 1。

2.3 sdLDL-C 水平比较 经异质性检验($I^2=96\%$, $P<0.01$),说明各研究之间存在异质性,采用随机效应模型进行合并。结果显示,UAP 组与 SAP 组 sdLDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P=0.002$), $WMD=0.19\text{ mmol/L}$, $95\%CI:0.07\sim0.31\text{ mmol/L}$ 。见图 1。提示 UAP 患者 sdLDL-C 水平高于 SAP 患者,sdLDL-C 水平与冠心病心绞痛的进展呈正相关。

2.4 敏感性分析及发表偏倚 因为研究的异质性较大,故采用逐一剔除的方法,观察各研究对总合并效应量的影响。结果发现,逐一剔除各研究对总合并效应量的影响较小,并不会改变研究结果,证明合并结果基本可靠。根据漏斗图分析见图 2,左右基本对称,说明本研究发表偏倚较小,具有可信性。

表 1 纳入文献的基本特征及质量

纳入研究	发表时间 (年)	疾病类型	样本量 (n)	性别	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	sdLDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	所用试剂	NOS 评分 (分)
				男/女(n/n)				
张民乐 ^[2]	2017	SAP	32	68/59	58.82±7.96	0.66±0.41	上海盈科	8
		UAP	39			0.64±0.37		
翟菊萍等 ^[5]	2011	SAP	36	18/18	65.44±8.76	0.65±0.40	日本 Seiken	8
		UAP	39	21/18	64.30±10.73	0.68±0.38		
刘霞等 ^[6]	2016	SAP	45	25/20	63.50±6.20	0.61±0.43	日本 Seiken	8
		UAP	40	20/20		0.62±0.43		
戴雯等 ^[7]	2016	SAP	104	144/114	61.34±9.37	1.10±0.58	北京九强	6
		UAP	72			1.08±0.48		
李智琼等 ^[8]	2017	SAP	48	29/19	—	0.79±0.46	四川生工	7
		UAP	55	34/21	—	1.08±0.44		
黄子初 ^[9]	2017	SAP	42	27/15	50.00±4.30	1.49±0.35	北京九强	7
		UAP	45	28/17		1.95±0.59		
戴雯等 ^[10]	2017	SAP	247	144/103	60.43±8.82	1.09±0.55	北京九强	9
		UAP	115	66/49	59.72±9.44	1.11±0.58		

续表 1 纳入文献的基本特征及质量

纳入研究	发表时间 (年)	疾病类型	样本量 (n)	性别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	sdLDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	所用试剂	NOS 评分 (分)
				男/女(n/n)				
唐文博 ^[11]	2018	SAP	40	16/24	75.92±4.37	0.87±0.15	上海远慕	7
		UAP	38	15/23	76.28±4.56	1.19±0.18		
盛明江等 ^[12]	2018	SAP	83	48/35	78.90±4.27	0.84±0.18	南京森贝伽	8
		UAP	119	68/51	78.15±4.08	1.26±0.30		
徐向聪 ^[13]	2018	SAP	57	35/22	74.58±4.13	0.76±0.16	南京森贝伽	7
		UAP	58	28/20	75.13±4.26	0.97±0.17		
吴少南等 ^[14]	2019	SAP	42	73/47	51.32±4.77	1.34±0.32	—	8
		UAP	41			1.86±0.61		
朱燕忠等 ^[15]	2019	SAP	78	48/30	60.80±3.80	0.62±0.06	日本 Seiken	8
		UAP	66	38/28	63.10±4.80	0.63±0.05		

注：—表示无数据。

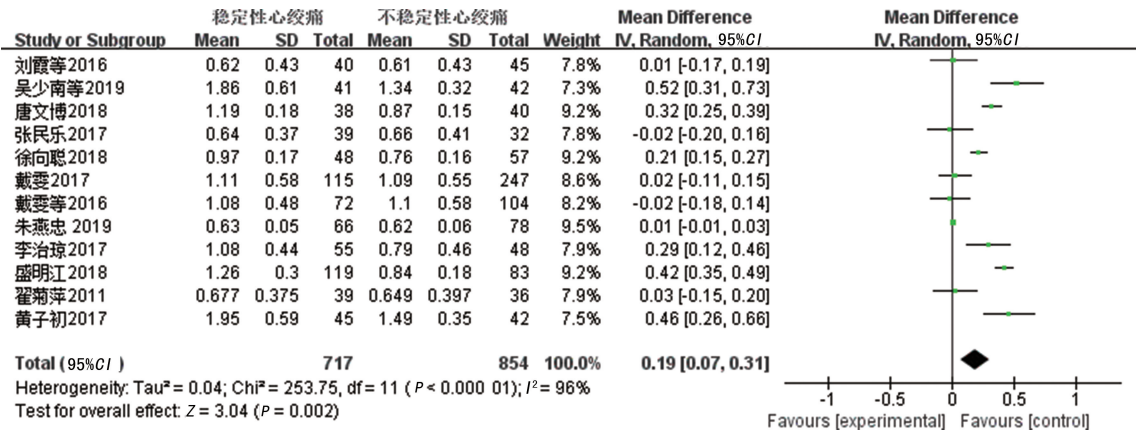


图 1 心绞痛进展与 sdLDL-C 水平相关性的森林图

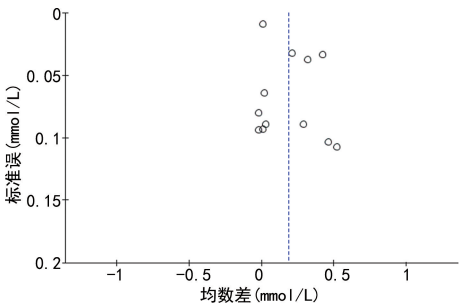


图 2 漏斗图

3 讨论

心绞痛是由于短暂性的心肌缺血缺氧引起的急剧的以发作性胸痛为主要特点的临床综合征,为心肌的功能性病变,多由于动脉粥样硬化导致的冠状动脉狭窄或部分闭塞引起,如不及时治疗会导致粥样斑块的积聚或脱落从而使冠状动脉全部堵塞引起心肌梗死,严重危害生命。炎症因子和脂质分子可以介导冠状动脉粥样斑块的积聚和脱落^[16-17]。一直以来血脂检测,包括三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、LDL-C 等,作为筛查和评估冠心病进展的常用指标,但由于影响因素多,特异度较差^[18]。

LDL-C 升高被认为是冠心病重要的危险因素之

一,但有研究表明在慢性炎症时,存在着“LDL-C 悖论”,即在炎症性疾病时,低 LDL-C 预示着冠心病发生的高风险^[19]。LDL-C 是由颗粒大小不同、物理化学性质各异的亚组分构成的,具有明显的异质性,按其颗粒大小和密度可分为大而轻 LDL-C 和 sdLDL-C。sdLDL-C 因颗粒较小更有可能穿透内皮屏障并迁移到血管壁且更容易氧化,从而被认为更有助于动脉粥样硬化斑块进展^[20-23]。也有研究表明 sdLDL-C 在预测由炎症导致的冠心病风险方面优于 LDL-C^[24]。sdLDL-C 的概念很早就已经被提出,但由于分离或检测方法的局限性临床应用率不高^[20-21]。随着 HIRANO 等^[25]方便地利用特殊表面活性剂选择性分离出 sdLDL-C 进而进行检测,各厂商根据此原理研发的试剂盒经过验证批准后投入市场, sdLDL-C 的临床应用逐渐广泛。

在以往的研究中,对 sdLDL-C 水平和冠心病心绞痛进展之间的关系还存在着争议,可能是某些纳入研究人群存在着样本量较少,代表性不够的特点,还有不同地区之间存在着差异,本研究通过对心绞痛与 sdLDL-C 相关性研究的文献进行 Meta 分析,共纳入了 12 篇文献,均采用氧化酶比色法检测 sdLDL-C 水平。其结果是 UAP 患者的 sdLDL-C 水平高于 SAP

患者, sdLDL-C 可以作为冠心病心绞痛进展的独立预测因素。

本研究局限性: 基于 sdLDL-C 广泛应用于临床时间较晚, 故纳入文献数量及样本数量偏少, 且均为中文文献。虽各研究检测方法相同, 但采用试剂的品牌有所不同, 虽未对最终结论造成本质改变, 但也可能存在因不同品牌试剂导致的偏倚。纳入的文献中并非所有文献都排除某些重要的混杂因素, 如吸烟、体力活动、营养状况等, 这些可能会对 sdLDL-C 水平水平造成一定影响。

4 结 论

sdLDL-C 水平在 UAP 患者中明显高于 SAP 患者, 表明 sdLDL-C 在冠状动脉粥样硬化性心脏病进展中发挥了作用, 具体机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告 2014》概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 34(7): 617-622.
- [2] 张民乐. sdLDL 在冠心病发病中的作用及与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(18): 2619-2622.
- [3] 谢福生, 赵莲, 胡志坚, 等. sdLDL-C 和 LP(a)联合检测对冠心病的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(6): 880-883.
- [4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [5] 翟菊萍, 黄惠芳, 顾国浩, 等. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(27): 3376-3379.
- [6] 刘霞, 翟励敏, 王莉, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及 D-二聚体与冠心病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 2003-2004.
- [7] 戴雯, 李艳. 冠心病患者小而密低密度脂蛋白/高密度脂蛋白与 Gensini 评分的相关性[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(4): 20-23.
- [8] 李智琼, 谢传英, 王艳. 冠心病患者炎症因子, UA, Hcy 及小而密低密度脂蛋白水平检测及意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(19): 2605-2608.
- [9] 黄子初. 冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与同型半胱氨酸、D-二聚体含量分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1): 55-57.
- [10] 戴雯, 李艳. 冠心病患者血清 sd-LDL 和 hs-CRP 与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. 海南医学, 2017, 28(7): 1045-1047.
- [11] 唐文博. 老年冠心病患者血清 D-二聚体, Hcy 与 sd-LDL 的相关性研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(35): 16-18.
- [12] 盛明江, 蔡丹红. 老年冠心病患者血清 sd-LDL, UA, Hcy 和脂蛋白 a 的水平变化及意义[J]. 中国老年学杂志,

2018, 38(4): 806-808.

- [13] 徐向聪. 老年冠心病患者血清 hs-CRP, Hcy 及 sd-LDL 与冠状动脉狭窄的相关性分析[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(15): 2318-2320.
- [14] 吴少南, 张霜, 王光磊. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇表达水平与冠心病的关系分析[J]. 中国病案, 2019, 20(2): 99-102.
- [15] 朱燕忠, 宋成. 小而密低密度脂蛋白胆固醇血浆 D-二聚体水平检测在体检冠心病中的相关性探讨[J]. 河北医学, 2019, 25(2): 349-352.
- [16] ARROYO-ESPLIGUERO R, AVANZAS P, COSÍN-SALES J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2004, 25(5): 401-408.
- [17] BOLAYIR HA, KIVRAK T, GUNES H, et al. The association between serum serglycin level and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris[J]. Kardiol Pol, 2018, 76(4): 783-790.
- [18] ZHANG M, DENG Q, WANG LH, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260(1): 196-203.
- [19] MYASOEDOVA E, CROWSON C S, KREMERS H M, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(3): 482-487.
- [20] KRAUSS R M, BURKE D J. Identification of multiple subclasses of plasma low-density lipoproteins in normal humans[J]. J Lipid Res, 1982, 23(1): 97-104.
- [21] AUSTIN M A, BRESLOW J L, HENNEKENS C H, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction[J]. JAMA, 1988, 260(13): 1917-1921.
- [22] NORDESTGAARD B G, NIELSEN L B. Atherosclerosis and arterial influx of lipoproteins[J]. Curr Opin Lipidol, 1994, 5(4): 252-257.
- [23] TRIBBLE D L, RIZZO M, CHAIT A, et al. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins[J]. Am J Med, 2001, 110(2): 103-110.
- [24] SCHULTE DM, PAULSEN K, TUEK K, et al. Small dense LDL cholesterol in human subjects with different chronic inflammatory diseases[J]. Nutri Metabol Card Dis, 2018, 28(11): 1100-1105.
- [25] HIRANO T, ITO Y, YOSHINO G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles[J]. J Atheroscler Thromb, 2005, 12(2): 67-72.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2019-11-15)