

学杂志,2023,39(9):1148-1152.

3268-3270.

- [49] 闫慧明, 丁利芳, 刘媛, 等. 转化生长因子- $\beta$ 1 与结缔组织生长因子在类风湿关节炎合并肺间质病变患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 中国全科医学, 2012, 15(28): · 短篇论著 ·

(收稿日期:2025-03-02 修回日期:2025-06-25)

## 血清脂蛋白残粒和低密度脂蛋白颗粒与冠状动脉狭窄严重程度的相关性\*

顾李霖<sup>1</sup>, 赵建越<sup>1</sup>, 柳杨<sup>2</sup>, 薛毅<sup>2</sup>, 李佳林<sup>1</sup>, 孙宇<sup>1</sup>, 王会中<sup>1△</sup>

解放军第三〇五医院:1. 检验科;2. 心血管内科, 北京 100017

**摘要:**目的 探讨血清脂蛋白残粒(RLP)和低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)与冠状动脉狭窄严重程度的相关性, 并评估脂蛋白亚组分对冠脉狭窄程度的预测价值。方法 纳入 2021 年 6 月至 2022 年 12 月于该院行冠状动脉造影检查的患者, 根据 Gensini 评分分为冠脉狭窄轻度组( $<20$  分)和重度组( $\geq 20$  分)。采用垂直密度梯度离心血脂谱法(VAP)检测两组 RLP、LDL-P 等脂蛋白亚组分浓度, 同步检测血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、葡萄糖(Glu)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、载脂蛋白 A1(APOA1)和载脂蛋白 B(APOB)等指标。通过多因素 Logistics 回归分析 RLP、LDL-P 与冠脉狭窄严重程度的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线评估其预测效能。结果 冠脉狭窄重度组血清 TG、TC、LDL-C、RLP 和 LDL-P 水平高于轻度组(均  $P < 0.01$ )。RLP( $OR = 5.811, 95\% CI: 1.174 \sim 28.750$ ) 和 LDL-P( $OR = 1.009, 95\% CI: 1.003 \sim 1.016$ ) 与冠脉狭窄严重组存在显著相关性。ROC 曲线分析显示, RLP 和 LDL-P 对冠脉狭窄程度具有预测价值, 而二项指标联合检测高于单项指标。结论 血清 RLP 与 LDL-P 是冠脉狭窄严重程度的独立危险因素, 联合检测可提升对冠脉病变的预测效能。脂蛋白亚组分可成为冠心病风险评估的新指标, 为精准防控动脉粥样硬化提供新依据。

**关键词:**冠状动脉狭窄; 三酰甘油; 脂蛋白残粒; 低密度脂蛋白颗粒

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.020

**文章编号:**1673-4130(2025)20-2547-04

**中图法分类号:**R541.4

**文献标志码:**A

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是由冠状动脉狭窄导致心肌缺血缺氧引发的心脏疾病<sup>[1]</sup>, 监测冠状动脉狭窄的严重程度与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关, 其中富含胆固醇或三酰甘油(TG)的脂蛋白亚组分在血管壁的滞留是核心病理机制<sup>[2]</sup>。虽然传统血脂指标 TG 和低密度脂蛋白胆固醇浓度(LDL-C)广泛应用于临床评估, 但研究显示其对冠状动脉狭窄严重程度的判断存在显著局限性<sup>[3-4]</sup>。近年来, 脂蛋白亚组分在动脉粥样硬化中的作用受到高度关注。脂蛋白残粒(RLP)作为富含 TG 脂蛋白的代谢产物, 不需氧化修饰即可转化为泡沫细胞<sup>[5-6]</sup>。而低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)作为所有 LDL 亚型的总颗粒计数, 比 LDL-C 更能精准反映循环中致动脉粥样硬化斑块成分<sup>[7-8]</sup>。目前国内外关于脂蛋白亚组分与冠脉狭窄严重程度的关联研究仍存以下空白:(1) RLP 致动脉粥样硬化的剂量效应关系尚未建立;(2) LDL-P 在斑块稳定性评估中的阈值缺乏共识。因此, 本研究探讨 RLP、LDL-P 与冠脉狭窄严重程度的相关性, 为

实现精准风险分层、优化降脂治疗靶点提供新的循证依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 6 月至 2022 年 12 月在本院就诊的冠心病患者 90 例, 其中男 60 例, 女 30 例, 年龄 32~86 岁, 中位 62.5 岁, 因心悸、胸闷、胸痛等原因住院需要行冠状动脉造影检查。冠状动脉狭窄程度的评分标准根据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)规定的冠状动脉血管图像记分分段评价标准, 病变血管的数量和狭窄程度进行 Gensini 评分。根据 Gensini 评分将全部患者分为两组: $<20$  分为冠状动脉狭窄轻度组( $n=45$ )、 $\geq 20$  分为重度组( $n=45$ )。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)自身免疫病;(3)心脏搭桥手术史;(4)感染性疾病;(5)严重肝肾功能不全;(6)正在或近期服用降脂药物等。入院后采集患者的年龄、性别、身高、体重、家族高血脂病史、糖尿病史、高血压病史等临床特征。计算体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>。

\* 基金项目:解放军第三〇五医院院内青年基金项目(21YNQN03)。

△ 通信作者, E-mail: wanghuizhong305@163.com。

**1.2 仪器与方法** 所有患者均在入院次日清晨空腹抽取外周静脉血5 mL。4 000 r/min 离心10 min 收集上层血清,采用宁波美康盛德生物公司MS-V800型VAP脂蛋白亚组分检测仪,垂直梯度离心分离相检测血清脂蛋白残粒(RLP)、低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)、TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标,采用美国贝克曼公司AU5800型全自动生化分析仪检测血清葡萄糖(Glu)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、载脂蛋白A1(APOA1)、载脂蛋白B(APOB)等指标。采用美国伯乐公司D-100型糖化血红蛋白仪检测全血糖化血红蛋白(HbA1c)。试剂盒均为仪器配套试剂。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS28.0统计学软件进行数据分析。计量资料采用正态性和方差齐性检验,符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验;不符合正态分布采用中位数M( $P_{25} \sim P_{75}$ )表示,两组间比较采用秩和检验。计数资料采用例数或百分率

表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。Spearman秩相关性检验用于相关性分析,方差膨胀因子VIF检验用于RLP、LDL-P、TG、TC、LDL-C共线性诊断,TC与LDL-C存在共线性,去除TC的纳入。患者冠脉狭窄严重程度的相关危险因素采用多因素Logistic回归分析。血清RLP、LDL-P对冠脉狭窄严重程度的预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线分析,De-long检验比较血清RLP、LDL-P与联合RLP和LDL-P在严重冠脉狭窄的曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 冠状动脉狭窄轻度和重度组的一般资料比较** 冠状动脉狭窄重度组血清TG、TC、LDL-C、RLP和LDL-P水平显著高于轻度组( $P < 0.01$ )。两组间在年龄、性别、家族高血脂病史、糖尿病病史、高血压病史、BMI、HDL-C、APOA1、APOB、Glu、HbA1c、Hcy和hsCRP水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 冠状动脉狭窄轻度和重度组的一般资料比较[ $\bar{x} \pm s$ 或n(%)或M( $P_{25} \sim P_{75}$ )]

项目	轻度组(n=45)	重度组(n=45)	P
年龄(岁)	62.40±9.50	62.90±10.90	0.380
性别(男)	27(60.00)	33(73.30)	0.263
家族高血脂病史	9(20.00)	9(20.00)	1.000
糖尿病史	14(31.10)	14(31.10)	1.000
高血压史	22(48.90)	18(40.00)	0.525
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.5(23.10~27.40)	26.3(25.30~28.40)	0.298
TG(mmol/L)	1.30(0.93~1.59)	1.60(1.33~2.16)	0.001
TC(mmol/L)	3.07(2.65~3.59)	4.15(3.56~4.67)	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.99±0.29	0.97±0.24	0.319
LDL-C(mmol/L)	1.62(1.25~1.95)	2.23(1.99~2.96)	<0.001
APOA1(g/L)	1.06±0.25	1.08±0.22	0.636
APOB(g/L)	0.82±0.21	0.85±0.26	0.370
Glu(mmol/L)	4.98(4.65~5.80)	5.55(4.95~6.53)	0.115
HbA1c(%)	5.7(5.40~6.00)	5.9(5.60~6.80)	0.192
Hcy(μmol/L)	12.63(11.22~16.19)	13.12(10.73~18.64)	0.225
hsCRP(mg/L)	1.13(0.39~2.11)	0.78(0.49~3.72)	0.720
RLP(mmol/L)	0.53(0.47~0.58)	0.83(0.64~1.00)	<0.001
LDL-P(nmol/L)	889.00(748.00~969.00)	1 200.00(1 083.50~1 412.00)	<0.001

**2.2 冠状动脉狭窄严重程度危险多因素的Logistic回归分析** 通过多因素Logistic回归分析发现,RLP和LDL-P是冠状动脉重度狭窄的独立危险因素( $P < 0.05$ )。其中RLP和LDL-P与冠脉狭窄严重组存在显著相关性( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.3 不同血脂指标对冠状动脉狭窄严重程度的效能分析** 结果显示,RLP和LDL-P对冠脉狭窄程度具有预测价值,而二项指标联合检测高于单项指标。见表3。

表2 冠状动脉狭窄严重程度危险因素的Logistic回归分析

指标	OR	95%CI	P
RLP	5.811	1.174~28.750	0.031
LDL-P	1.009	1.003~1.016	0.007
TG	0.590	0.112~3.116	0.535
LDL-C	0.775	0.076~7.929	0.830

表 3 不同血脂指标对冠状动脉狭窄严重程度的效能分析

指标	截断值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI	P
RLP	0.595 mmol/L	0.84	0.76	0.861	0.788~0.935	<0.001
LDL-P	1 003.5 nmol/L	0.82	0.84	0.909	0.850~0.967	<0.001
RLP 联合 LDL-P	—	0.87	0.87	0.930	0.881~0.979	<0.001

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

CHD 是全人类死亡和疾病负担的主要原因,其病理基础主要在于冠状动脉狭窄。尽管当前诊疗指南都推荐将 TG 或 LDL-C 作为主要的血清学监测靶点<sup>[9]</sup>,然而约 50% 的心血管疾病住院患者血清 TG 未见异常,约 40% 的 LDL-C 正常人群存在 1 支或多支冠状动脉狭窄,提示传统血脂指标在心血管风险的评估存在局限<sup>[10-11]</sup>。血脂组分复杂,包括游离的 TG 和 CHO 以及携带 TG 和 CHO 的各种脂蛋白成分,其中 RLP、LDL-P 等成分在血管内的代谢异常和致斑块作用越来越受到关注<sup>[12-13]</sup>,目前关于 RLP 和 LDL-P 对冠脉狭窄程度的定量评估及预测价值尚缺乏系统性研究证据。本研究通过探讨 RLP、LDL-P 与冠状动脉狭窄程度的相关性,评估脂蛋白亚组分对冠脉狭窄程度的预测效能,有望为突破传统血脂指标局限、建立基于脂蛋白颗粒特性的精准风险分层体系提供新依据,进而指导个体化降脂治疗策略的制定。

本研究显示,在冠脉狭窄患者中传统血脂指标 HDL-C、APOA1、APOB 差异无统计学意义 ( $P > 0.01$ ),而重度组的 RLP 水平显著高于轻度组 ( $P < 0.01$ )。RLP 是一组富含 TG 的脂蛋白代谢产生的残粒,是乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)经脂蛋白脂肪酶水解后,转变为富含胆固醇、胆固醇酯和载脂蛋白 E 的代谢产物。研究表明,循环中的 RLP 颗粒较小,直径约 60~80 nm,相较其前体脂蛋白具备更强的动脉壁穿透能力,可通过包被囊泡转运进内膜下层,无需氧化修饰,即可被巨噬细胞和平滑肌细胞捕获转化为泡沫细胞,最终导致动脉粥样硬化斑块形成<sup>[14]</sup>。病理机制研究显示,血管中 RLP 的增加可刺激动脉壁产生炎症反应,释放白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子,加快动脉内皮下层细胞的病理改变,从而增大患者冠脉狭窄的风险<sup>[15]</sup>。此外,RLP 还可通过抑制 NO 诱导的血管舒张和促进纤溶酶原激活物的表达,加速血管收缩和血栓形成<sup>[16]</sup>。值得注意的是,尽管多项研究<sup>[17]</sup>证实 RLP 水平与冠脉狭窄程度呈显著正相关,但传统指标如 TG 与冠脉病变的相关性存在争议。这可能由于常规 TG 检测无法区分致动脉粥样硬化的 RLP 与非致病性的脂蛋白成分。尤其对于 TG 水平正常的 CHD 患者,RLP 仍能有效反映冠脉狭窄进展,这提示 RLP 可作为传统血脂检测的重要补充。本研究显示 RLP 与冠脉狭窄的严重程度呈正相关,是冠心病患者

冠脉发展为重度狭窄的危险因素,且水平越高提示狭窄程度越严重。因此,检测 RLP 的最大优势在于直接反映致动脉粥样硬化脂蛋白残粒的病理负荷,且在重度狭窄患者中呈现更显著的浓度梯度变化。将 RLP 纳入 CHD 患者的长期监测体系,为动脉粥样硬化进展风险评估和干预时机选择提供更精准的生物标志物。

本研究还显示,冠状动脉狭窄重度组的 LDL-P 水平显著高于轻度组 ( $P < 0.01$ )。LDL-P 是由胆固醇、胆固醇酯和 TG 组成的脂质核心,和由磷脂等数十种蛋白质外壳组成的脂蛋白体,LDL-P 的成分、大小和密度因人而异,而 LDL-C 只代表 LDL-P 中所含的胆固醇水平<sup>[18]</sup>。由于生活方式的改变以及药物干预,许多蛋白质和酶可以改变循环中 LDL-P 的大小和成分,尤其是其包含 CHO 和 TG 的含量,导致大多数情况下 LDL-C 不能代表 LDL-P 的数量<sup>[19]</sup>。与 LDL-C 相比,LDL-P 的数量、大小和修饰都可能成为动脉粥样硬化的重要危险因素。有研究显示,小分子的 LDL-P 更容易穿透血管内皮下空间,被巨噬细胞吞噬,加速泡沫细胞的形成<sup>[20]</sup>。此外,LDL-P 大小与动脉粥样硬化风险之间的关系受 LDL-P 数量的影响。总的来说,LDL-P 的数量、大小和修饰是相互关联的,共同促进动脉粥样硬化的发展<sup>[21]</sup>。因此,探索 LDL-P 与动脉粥样硬化的关系的意义超过了传统监测的 LDL-C 本身。本研究发现,LDL-P 与冠状动脉狭窄的严重程度呈正相关,是冠心病患者冠脉发展为重度狭窄的危险因素,且水平越高提示狭窄程度越严重。与本研究相似,有文献报道在 LDL-C 水平正常的冠心病和脑卒中患者中 LDL-P 密度更适合诊断斑块发展<sup>[22]</sup>。因此本研究表明,LDL-P 较 LDL-C 能更精准反映冠状动脉粥样硬化程度的临床价值体现在:(1)突破 LDL-C“残余风险”困境,识别出 LDL-C 正常但 LDL-P 升高的高危患者;(2)优化风险分层,为精准防控提供新策略。

本研究通过效能分析,发现 RLP 和 LDL-P 在预测冠状动脉狭窄程度方面展现出显著优势,且两者的联合检测将 AUC 提升至更高水平 ( $P < 0.05$ )。本研究发现,部分重度组患者可能存在 RLP 或 LDL-P 单一指标的异常升高,联合检测的意义更明显。值得注意的是,当采用  $RLP \geq 0.595 \text{ mmol/L}$  和  $LDL-P \geq 1 003.5 \text{ nmol/L}$  的截断值时,可分别作为诊断和排除重度冠状动脉狭窄的有效阈值。虽然传统 TG 和

LDL-C 仍是心血管疾病评估的重要指标,但将 RLP 和 LDL-P 纳入高危患者监测体系,特别是在传统指标正常但存在动脉粥样硬化证据的个体中,联合检测可提高风险分层精度的应用价值。此外,这项研究也有一些局限性。首先,血清样本仅在入院后采集一次,重复监测可能帮助了解这些富含 TG 的脂蛋白亚组分对冠状动脉狭窄疾病进展的影响。其次,这是回顾性分析和单中心研究,可能对结果的判断存在限制,如果进行大量样本,多中心的前瞻性研究,将更具说服力,以支持当前的发现。

综上所述,脂蛋白亚组分 RLP 和 LDL-P 与患者发生重度冠状动脉狭窄的相关性显著,是冠状动脉发展为重度狭窄的独立危险因素。联合检测 RLP 和 LDL-P 指标的预测效能更高,表明便捷易测的脂蛋白亚组分可作为反映和预测心脏冠状动脉疾病潜在危险因素和治疗靶点的崭新方向。传统降脂药物对于血清 RLP 和 LDL-P 指标的临床疗效监测,以及 RLP 和 LDL-P 截断值在健康人和心血管患者治疗中的价值探讨,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] DUGGAN J P, PETERS A S, TRACHIOTIS G D, et al. Epidemiology of coronary artery disease [J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(3): 499-516.
- [2] WAZIR M, OLANREWAJU O A, YAHYA M, et al. Lipid disorders and cardiovascular risk: a comprehensive analysis of current perspectives [J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e51395.
- [3] GOMEZ-DELGADO F, RAYA-CRUZ M, KATSIKI N, et al. Residual cardiovascular risk: when should we treat it? [J]. *Eur J Intern Med*, 2024, 120(2): 17-24.
- [4] RAPOSEIRAS-ROUBIN S, ROSSELLÓ X, OLIVA B, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(24): 3031-3041.
- [5] KRAUSS R M, KING S M. Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(3): 101682.
- [6] MATSUO N, MATSUOKA T, ONISHI S, et al. Impact of remnant lipoprotein on coronary plaque components [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(8): 783-795.
- [7] 王欣怡,彭琰君,韩雪晶,等.血脂亚组与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉狭窄程度相关性的研究[J].中华预防医学杂志,2021,55(12):1435-1441.
- [8] QIAO Y, ZOU Y, GUO S. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis [J]. *Front Physiol*, 2022, 30(8): 13: 931931.
- [9] 王增武,刘静,李建军,等.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [10] HOOGEVEEN R C, BALLANTYNE C M. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein (a), and inflammation [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 143-153.
- [11] BUBB K J, NELSON A J, NICHOLLS S J. Targeting triglycerides to lower residual cardiovascular risk [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2022, 20(3): 185-191.
- [12] LANGLOIS M R, CHAPMAN M J, COBBAERT C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(7): 1006-1033.
- [13] CHAIT A, GINSBERG H N, VAISAR T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *Diabetes*, 2020, 69(4): 508-516.
- [14] MA Z, ZHONG J, TU W, et al. The functions of apolipoproteins and lipoproteins in health and disease [J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 53.
- [15] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European atherosclerosis society [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [16] FEINGOLD K R. Lipid and lipoprotein metabolism [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(3): 437-458.
- [17] SHAO Q, YANG Z, WANG Y, et al. Elevated remnant cholesterol is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(12): 1808-1822.
- [18] KANONIDOU C. Small dense low-density lipoprotein: analytical review [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 520(9): 172-178.
- [19] IVANOVA E A, MYASOEDOVA V A, MELNICHENKO A A, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(5): 1273042.
- [20] RIKHI R, SCHAICH C L, HAFZALLA G W, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 31(8): 1048-1054.
- [21] SYKES A V, PATEL N, LEE D, et al. Integrating advanced lipid testing and biomarkers in assessment and treatment [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(11): 1647-1655.
- [22] ALLAIRE J, VORS C, COUTURE P, et al. LDL particle number and size and cardiovascular risk: anything new under the sun? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(3): 261-266.