

sdLDL与冠心病的临床研究概况

包领兄, 沈有录

青海大学医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘要

冠心病是全球第一大死亡原因, 当患者达到一定年龄后, 会因冠脉狭窄, 冠脉血流减少, 不能满足机体代谢需要, 而逐渐出现临床症状: 如心绞痛、心肌梗死、冠状动脉猝死等。因此, 本文正是在此背景下进一步研究反映和冠心病的危险指标, 使冠心病患者能够更早地得到诊断、治疗及早期预防。

关键词

冠心病, 小而密低密度脂蛋白

Overview of Clinical Research on sdLDL and Coronary Heart Disease

Lingxiong Bao, Youlu Shen

School of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

Coronary heart disease is the number one cause of death in the world. When patients reach a certain age, they will gradually appear clinical symptoms due to coronary artery stenosis and reduced coronary blood flow, which cannot meet the metabolic needs of the body, such as angina pectoris, myocardial infarction, sudden coronary death, etc. Therefore, this article is just under this background to further study and reflect the risk indicators of coronary heart disease, so that patients with coronary heart disease can receive diagnosis, treatment, and early prevention earlier.

Keywords

Coronary Heart Disease, Small and Dense Low Density Lipoprotein



1. 正确认识冠心病

2008年心血管疾病已占全世界死亡人数的30%，而冠心病则占13%，虽然近几年全球年龄标化冠心病病死率有所下降，但因人口增长和老龄化导致心血管疾病死亡的绝对数量仍在增长[1]。因此，本文正是在此背景下进一步研究反映冠心病危险指标，使冠心病患者更早得到诊断、治疗及早期预防。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(athero-sclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或闭塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病，统称为冠状动脉性心脏病或者冠状动脉疾病，简称冠心病(coronary heart disease, CHD)，归属为缺血性心脏病，是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型[2]。冠心病主要病理生理改变是冠状动脉粥样硬化，使冠状动脉血流速度减慢、狭窄或阻塞导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病，使供应心脏的血液不能满足心肌代谢的需要，造成心肌的血氧供求之间失调。冠心病的病理变化进展缓慢，临床上多见于40岁以上的中老年人，49岁以后进展较快，近年来临床发病年龄有年轻化趋势。患者到一定年龄会渐渐出现由于冠脉狭窄，冠脉血流减少不能满足机体代谢需要临床症状：如心绞痛、心肌梗死、冠状动脉猝死等。目前研究已证实年龄、性别、血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病及糖耐量异常、肥胖、家族史等是CHD主要的危险因素[3]。

2. 冠心病的发病机制

当冠脉的血供与心肌的需血之间发生矛盾，冠脉血流量不能满足心肌代谢的需要，就可引起心肌缺血缺氧。暂时的缺血缺氧引起心绞痛，而持续严重的心肌缺血可引起心肌坏死即为心肌梗死。

心肌能量的产生要求大量的氧供，心肌细胞摄取血液含氧量达到65%~75%，明显高于身体其他组织。因此心肌平时对血液中氧的摄取已接近于最大量，氧需在增加时已难从血液中更多的摄取氧，只能依靠增加冠状动脉的血供来提供。在正常情况下，冠状动脉循环有很大的储备，通过神经和体液的调节，其血流量可随身体的生理情况而有显著的变化，使冠状动脉的供血和心肌的需血两者保持着动态的平衡；在剧烈体力活动时，冠状动脉适当的扩张，血流可增加到休息时的6~7倍。另外，由于不稳定型粥样硬化斑块发生破裂、糜烂或出血，继发性血小板聚集或血栓形成导致管腔狭窄程度急剧加重，或冠脉发生痉挛，均可使心肌氧供应减少，这是引起急性冠脉综合征的主要原因。

3. 冠心病的危险因素

动脉粥样硬化性心血管疾病是我国心血管疾病死亡的两大主要原因。强有力的证据表明，他汀类药物治疗可显著降低致动脉粥样硬化脂蛋白的循环水平，如对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、非高密度脂蛋白(非HDL-C)和载脂蛋白(Apo) B的影响所示。几种证据支持降低致动脉粥样硬化脂蛋白浓度可降低临床ASCVD事件风险的观点，血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)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。在临床实践中，LDL-C是治疗的靶目标，降脂治疗是降低冠心病的发病率和死亡率的重要途径[4]。目前临床上冠脉造影仍然是诊断冠心病“金标准”，但其为有创性，无法作为常规筛查手段进行推广。脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素，总胆固醇(TC)和LDL-C是众所周知的心血管风险因素。TC、甘油三酯(TG)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低水平是心血管疾病的重要标志。TG水平升高可导致小而密低密度脂蛋白(Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol, sdLDL)水平升

高。sdLDL 致动脉粥样硬化的机制总结如下: ① sdLDL 颗粒小、数目增多, 更容易侵入动脉壁, 沉积于动脉壁内膜, 与 LDL 受体亲和力低, 在血中滞留时间长, 而使其比大而轻的 LDL 颗粒更易进入动脉壁; ② sdLDL 易与动脉壁上蛋白多糖结合, 粘附于动脉壁上, 启动胆固醇在动脉壁的沉积; ③ sdLDL 中的 apoB100 的空间构象不易与血浆 LDL 受体结合, 故经过血浆 LDL 受体途径的清除缓慢; ④ sdLDL 更易被氧化, 易被巨噬细胞摄取而形成泡沫细胞, 泡沫细胞能融合并破裂, 从而释放出大量胆固醇构成粥样斑块的核心部分, 最终导致心血管风险升高[5] [6]。sdLDL 颗粒中含有脂蛋白相关磷脂酶会释放一定的促炎因子, 进一步增强动脉粥样硬化[7] [8]。因此, sdLDL 更容易引起动脉粥样硬化, 但对于它的研究很少, 我们更应该引起重视。Tsai 等人采用全自动测定法, 前瞻性地测定 4387 名冠心病患者 sd-LDL 浓度, 在多因素 Cox 回归模型中, 调整年龄、性别、收缩压、降压药物使用、血浆甘油三酯和高密度脂蛋白浓度, 最后得出结论, sd-LDL 水平升高是患冠心病的重要危险指标危险比为 2.41; $P = 0.0037$ (最高四分位数) [9]。Hoogeveen 等做了基于社区人群动脉粥样硬化风险(ARIC)的研究, 入组冠心病患者 1158 例, 随访时间约为 11 年, 采用比例风险模型分析了 sd-LDL、血管危险因素和患冠心病风险之间的关系。研究发现, 血浆 sd-LDL 水平与致动脉硬化性的血脂谱有强相关性, 糖尿病患者的 sd-LDL 水平高于非糖尿病患者, 在本研究的 ARIC 人群中, sd-LDL 与冠心病紧密相关[10]。检测 sd-LDL 水平为心血管疾病风险的评估提供了重要的参考价值。HDL-C 是心血管疾病的保护因子, HDL-C 具有促进外周胆固醇逆转运肝脏进行分解代谢、促进巨噬细胞内游离胆固醇流出、抗氧化、抗血栓、促进纤溶、抗炎症、保护血管内皮细胞等作用, 其值降低会增加罹患心血管疾病的风险。近年来不断有研究指出 sdLDL/HDL-C 较单一值能更好地预测冠心病发病的风险[11], sdLDL/HDL-C 越高, 冠心病的发生风险也越高。相关研究指出, sdLDL/HDL-C 每升高一个单位, 心肌梗死发病率提高 60%, 可预测冠心病的发病风险[12]。sdLDL/HDL-C 不受胆固醇的影响, 比单纯 sdLDL 和 HDL-C 能更好地预测冠心病的风险和严重程度。

4. 冠心病的临床表现

1) 心绞痛: 患者出现阵发性的前胸压榨性疼痛或憋闷感觉, 主要位于胸骨后方, 可放射到心前区和左上肢尺侧, 常发生于劳力负荷增加时。最常见于纵深型的心肌桥患者。2) 斑块脱落: 如合并心房颤动和冠状动脉粥样硬化, 未进行正规治疗而导致斑块脱落, 甚至当血栓形成时会导致严重不良后果, 如脑梗塞。3) 心律失常: 此类患者出现心悸、活动量减低、胸闷不适。4) 心肌梗死: 心肌桥患者很容易在冠状动脉斑块基础上引起血栓形成, 从而导致急性心肌梗死等严重并发症。患者往往出现剧烈胸痛, 持续时间较长。还有发热、心动过速、频繁的恶心、呕吐和上腹胀痛等表现。总之, 当身体出现异常表现时, 应该积极进行相关检查, 在病症检查清晰之后, 根据病情对症治疗。5) 其他症状: 如症状严重还会出现室性心律失常, 如室颤。

5. 小结

根据以上分析总结, 大多数研究表明 sd-LDL 与其他血脂成分相比较, 导致冠状动脉粥样硬化作用更突出, 与冠心病和冠状动脉狭窄程度关系更为密切。作为新发现的心血管疾病危险因素, sd-LDL 与冠心病的相关性受到持续关注, 国内外均有大量对此方面的研究, 对评价冠心病患病风险、冠心病的早期诊断及预防意义重大。他汀类及其他多种药物可对 sd-LDL 产生影响, 但还需要更多的研究来为冠心病预防和治疗中降低 sd-LDL 水平提供明确的指导方案。在日常的临床诊治工作当中, 很多一线临床工作者对冠心病患者很重视, 为避免发生动脉粥样硬化、心肌缺血等, 降低其住院率, 应早发现, 早治疗, 大多数冠心病患者如果经过早期治疗预后恢复良好。因此, 识别冠心病患者危险因素尤为重要, 应特别重视。sdLDL 作为冠心病的一个重要危险因素, 促进动脉粥样硬化发生发展, 愈来愈受到人们的关注, 目前国

内外报道已从流行病学、前瞻性研究、回顾性研究、临床治疗等多个方面对 sdLDL 及其临床价值进行了探讨, 由于现有的 sdLDL 检测方法存在诸多的缺陷, 影响了其在临床的应用, 目前急需解决的是寻找一种简单易行的 sdLDL 分析方法。

参考文献

- [1] Moran, A.E., Roth, G.A., Narula, J. and Mensah, G.A. (2014) 1990-2010 Global Cardiovascular Disease Atlas. *Global Heart*, **9**, 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.03.1220>
- [2] 陈灏珠. 实用心脏病学[M]. 第5版. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 858.
- [3] 杜艳梅. 老年冠心病患者冠状动脉狭窄程度与冠心病危险因素的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [4] 姚朝阳, 田华伟, 梁爱敏. 高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 91-94.
- [5] Izumida, T., Nakamura, Y., Hino, Y. and Ishikawa, S. (2020) Combined Effect of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol (sdLDL-C) and Remnant-Like Particle Cholesterol (RLP-C) on Low-Grade Inflammation. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **27**, 319-330. <https://doi.org/10.5551/jat.49528>
- [6] Santos, H.O., Earnest, C.P., Tinsley, G.M., Izidoro, L.F.M. and Macedo, R.C.O. (2020) Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (sdLDL-C): Analysis, Effects on Cardiovascular Endpoints and Dietary Strategies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **63**, 503-509.
- [7] 沈月爽, 赵鲁杭, 杨家虎, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与老年冠心病患者冠脉病变程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 15-17.
- [8] Yokoyama, K., Tani, S., Matsuo, R. and Matsumoto, N. (2018) Increased Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio May Be Associated with Reduction in the Low-Density Lipoprotein Particle Size: Assessment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Heart and Vessels*, **34**, 227-236. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1247-9>
- [9] Tsai, M.Y., Steffen, B.T., Guan, W., et al. (2014) New Automated Assay of Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Identifies Risk of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 196-201. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302401>
- [10] Hoogeveen, R.C., Gaubatz, J.W., Sun, W., et al. (2014) Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol Concentrations Predict Risk for Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303284>
- [11] 孔祥勇, 余华, 冯克福, 等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值在冠心病合并高尿酸血症患者中的变化及其与冠心病患者冠状动脉狭窄程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(7): 37-40.
- [12] 施蓉蓉, 汪占华. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和小而密低密度脂蛋白胆固醇联合检测在冠心病患者诊断中的临床价值评价[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 19-22, 26.