

## 2型糖尿病患者血清 sdLDL 和脂类水平及相关性分析

刘肖瑛, 林佩娜, 欧阳伟庆, 隋洪, 张子菲

(东莞康华医院检验科, 广东东莞 523000)

**摘要:** 目的 研究小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 在 2 型糖尿病 (T2DM) 患者中的水平变化, sdLDL 与 T2DM 及脂类的相关性。方法 将 543 例 T2DM 患者及 836 例健康体检人群纳入研究对象, 比较 T2DM 组与健康对照组血清 sdLDL 及其他血脂组分水平差异; 分析不同年龄组 T2DM 血清 sdLDL 水平变化; 分析 sdLDL 与 T2DM 的相关性。结果 T2DM 组 sdLDL 水平显著高于健康对照组, 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平高于健康对照组, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白 A1 (ApoA1) 水平低于健康对照组, 差异均有统计学意义 ( $Z=4.76, 3.25, 3.42, 4.11, 2.11, 2.05$ , 均  $P<0.05$ )。T2DM 组中, 40~60 岁, 60 岁以上 sdLDL 水平高于 20~40 岁, 差异有统计学意义 ( $Z=2.31, 2.62$ , 均  $P<0.05$ ), 40~60 岁 sdLDL 水平与 60 岁以上比较, 差异无统计学意义 ( $Z=1.25, P>0.05$ )。T2DM 组 sdLDL 水平与 TC, TG, LDL-C, 载脂蛋白 B (ApoB) 呈正相关 ( $r=0.268, 0.413, 0.112, 0.100$ , 均  $P<0.05$ )。sdLDL 水平与 T2DM 的发生密切相关 ( $OR=2.460, 95\%CI=1.809\sim3.346, P<0.05$ )。结论 T2DM 患者 sdLDL 水平显著升高, sdLDL 与 T2DM 的发生密切相关, 是 T2DM 的危险因素。

**关键词:** 2 型糖尿病; 小而密低密度脂蛋白; 三酰甘油

中图分类号: R587.1; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-058-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.014

### Analysis of Serum sdLDL and Lipid Levels and Their Correlation in Patients with Type 2 Diabetes

LIU Xiao-ying, LIN Pei-na, OUYANG Wei-qing, SUI Hong, ZHANG Zi-fei

(Department of Clinical Laboratory, Dongguan Kanghua Hospital, Guangdong Dongguan 523000, China)

**Abstract: Objective** To study the level changes of small and dense low density lipoprotein (sdLDL) in type 2 diabetes (T2DM) patients and the correlation between sdLDL and T2DM and other lipid components. **Methods** The study included 543 T2DM patients and 836 healthy people. The differences of serum sdLDL and other lipid components between T2DM group and healthy control group were compared. The changes of serum sdLDL levels in T2DM of different age groups were analyzed. The correlation between sdLDL and T2DM was analyzed. **Results** The level of sdLDL in diabetic group was significantly higher than that in healthy group. The levels of TC, TG and LDL-C in T2DM group were higher than those in healthy group, while the levels of HDL-C and ApoA1 in T2DM group were lower than those in healthy group, the difference was statistically significant ( $Z=4.76, 3.25, 3.42, 4.11, 2.11, 2.05$ , all  $P<0.05$ ). The level of sdLDL in T2DM was positively correlated with TC, TG, LDL-C and ApoB ( $r=0.268, 0.413, 0.112, 0.100, P<0.05$ ). The level of sdLDL in T2DM aged 40~60 years and over was higher than that in patients aged 20~40 years, the difference was statistically significant ( $Z=2.31, 2.62$ , all  $P<0.05$ ). There was no significant difference between the level of sdLDL in patients aged 40~60 years and those aged over 60 years ( $Z=1.25, P>0.05$ ). The level of sdLDL was closely related with T2DM ( $OR=2.460, 95\%CI=1.809\sim3.346, P<0.05$ ). **Conclusion** The level of sdLDL in T2DM increased significantly, and sdLDL was closely related with T2DM, and it is a risk factor for T2DM.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus (T2DM); small and dense low density lipoprotein (sdLDL); triacylglycerol (TG)

截止到 2016 年中国 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 人数 18 岁及以上成人中, 约 1.139 亿 T2DM 及 4.934 亿 T2DM 前期人群, 占世界首位<sup>[1]</sup>。T2DM 患者主要表现为消瘦或肥胖, 多饮多食, 血糖浓度升高以及血脂代谢异常。病因主要是胰岛素分泌缺陷和胰岛素加速机体葡萄糖被摄取和利

用的功能下降 (即胰岛素抵抗)<sup>[2]</sup>。小而密低密度脂蛋白 (small and dense low density 1: poprotein, sdLDL) 的形成是胰岛素抵抗环境下的一种重要脂质代谢转变而成, 是低密度脂蛋白中一种密度较大, 颗粒较小的亚组分。本研究以 T2DM 患者为研究对象, 探讨血清中 sdLDL 和脂类水平变化及

基金项目: 东莞市社会科技发展 (一般) 项目: 生化检验结果自动审核规则的制定及应用效果评价 (2018507150591252)。

作者简介: 刘肖瑛 (1984-), 女, 本科, 主管检验师, 从事临床生化检验工作, E-mail: 76346830@qq.com。

通讯作者: 隋洪, 女, 硕士生导师, 主任医师, E-mail: 1511059224@qq.com。

相关性,为糖尿病的预防及治疗提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择2018年4月~2019年4月本院就诊,近期末服用降脂药物的T2DM患者作为实验组,T2DM纳入标准符合《中国T2DM防治指南(2017年版)》要求<sup>[3]</sup>。对同期健康体检人群进行筛选,剔除患有心脑血管疾病、T2DM,甲状腺疾病、慢性肾脏疾病、高血压人群,纳入健康对照组。T2DM组男性274例,女性269例,年龄20~85岁,平均年龄 $47.09 \pm 10.49$ 岁。健康对照组男性415例,女性421例,年龄20~83岁,平均年龄 $46.59 \pm 10.66$ 岁。对两组性别和年龄差异进行检验,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 仪器与试剂** 仪器:西门子全自动生化分析仪 ADVIA 2400; TC, TG, LDL-C, HDL-C, ApoA1, ApoB为西门子配套试剂; sdLDL为北京柏定试剂;质控均为伯乐质控品。

**1.3 方法** 空腹抽取静脉血3ml, 3 000r/min,离心10min,分离血清,4h完成检测。按各项目SOP要求检测,室内质控在控,国家卫健委临床检验中心各项目室间质评评价成绩合格。

**1.4 统计学分析** 采用spss19.0进行数据分析。正态性检验采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验,对于非正态分布的数据,计量资料用中位数(四分位数)描述,组间两两比较采用Mann-Whitney U秩和检验,相关性采用Logistic二元回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 T2DM和健康对照组sdLDL及脂类水平变化** 见表1。组间两两比较采用Mann-Whitney U秩和检验。T2DM组sdLDL, TC, TG和LDL-C水平显著高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。T2DM组HDL-C与ApoA1水平低于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。此次数据分析显示,两组间比较,ApoB水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 两组sdLDL及脂类水平比较[M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

项目	T2DM组	健康对照组	Z	P
sdLDL(mmol/L)	1.65(1.35~2.05)	1.04(0.84~1.25)	-4.76	0.000
TC(mmol/L)	5.12(4.45~5.6)	4.66(4.32~4.97)	-3.25	0.000
TG(mmol/L)	1.97(1.37~2.96)	1.11(0.82~1.62)	-3.42	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.98(2.43~3.55)	2.41(2.10~2.76)	-4.11	0.000
HDL-C(mmol/L)	0.98(0.86~1.15)	1.32(1.12~1.59)	2.11	0.000
ApoB(g/L)	0.94(0.82~1.08)	0.87(0.76~0.99)	-2.32	0.196
ApoA1(g/L)	1.28(1.18~1.39)	1.44(1.32~1.58)	2.05	0.000

**2.2 不同年龄组T2DM sdLDL水平与健康对照组比较** 见表2。T2DM组sdLDL水平平均比健康组水平高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同年龄组T2DM, 20~40岁组与40~60岁组比较, 20~40岁组与60岁以上组比较,差异均有统计学意义( $Z=2.31$ ,  $2.62$ ,  $P<0.05$ ); 40~60岁组与60岁以上组比较,差异无统计学意义( $Z=1.25$ ,  $P=0.669$ )。40岁以上T2DM患者sdLDL水平高于20~40岁T2DM患者。

表2 不同年龄组sdLDL水平比较[M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

组别(岁)	T2DM组	健康体检组	Z	P
20~40	1.59(1.20~1.83)	1.04(0.84~1.25)	-2.13	0.039
40~60	1.73(1.40~2.16)	1.04(0.84~1.25)	-2.62	0
≥60	1.65(1.35~2.06)	1.04(0.84~1.25)	-2.26	0

**2.3 相关性分析** 将T2DM选为因变量,血清sdLDL水平选为自变量,进行Logistic二元回归分析,单因素模型分析纳入sdLDL,分析得出, sdLDL水平与T2DM的发生密切相关( $OR=3.359$ ,  $95\%CI=2.706 \sim 4.171$ ,  $P<0.001$ )。在多因素模型中,同时纳入sdLDL和其他血脂水平进行分析,结果显示,在校正了其他血脂成分的影响后, sdLDL仍与T2DM的发生密切相关( $OR=2.460$ ,  $95\%CI=1.809 \sim 3.346$ ,  $P<0.001$ )。T2DM患者血脂组分水平不符合正态分布,采用Spearman秩和相关系数分析T2DM患者血清sdLDL水平与其他血脂组分水平之间的相关性,分析结果见表3。当相关系数 $|r|<0.4$ 时,两变量具有弱相关,当 $0.4 \leq |r|<0.7$ 时,两变量具有中等程度相关。T2DM患者血清sdLDL水平与血清TC, LDL-C, TG, ApoB水平呈正相关,并且sdLDL水平与TG水平有中等程度相关 $|r|>0.4$ 。本次实验结果显示T2DM患者中sdLDL水平与HDL-C, ApoA1二者水平无相关性( $P=0.393$ ,  $0.061$ )。

表3 T2DM患者sdLDL水平与脂类的相关性检验(r)

变量	TG	TC	LDL-C	HDL-C	ApoA1	ApoB
sdLDL	0.413	0.268	0.112	-0.037	0.080	0.100
P值	0.000	0.000	0.009	0.393	0.061	0.020

## 3 讨论

T2DM的病因和发病机制目前尚不明确,其显著的病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降(胰岛素抵抗)伴随胰岛β细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少(或相对减少)<sup>[3]</sup>。高血糖、血脂异常及肥胖是T2DM的重要症状,其病因以胰岛素为主,常出现脂肪分解增加和游离脂肪酸水平升高,血清TG含量增加,LDL颗粒结构出现异常,在肝酯酶(HL)促进下,LDL颗粒水解速度

提升,生成小直径,高密度的颗粒,即sdLDL颗粒。sdLDL因具有易被氧化修饰、易黏附于血管壁、易穿透动脉内膜以及血浆清除缓慢、半衰期长的特点,所以与LDL相比更值得关注。血清sdLDL的检测方法主要包括质子核磁共振光谱法、密度梯度超速离心法、梯度凝胶电泳法、电子显微镜技术、分子筛色谱法、动态光散射法等<sup>[4]</sup>。其中,检测sdLDL最标准最准确的方法是密度梯度离心法,本次实验sdLDL检测采用酶法,方法学简便可靠更易适合临床<sup>[5]</sup>。本研究显示T2DM患者sdLDL与TG呈中等程度相关,水平显著高于健康对照组,与文献报道一致<sup>[6]</sup>。

有研究发现,T2DM人群高TG,高sdLDL,低HDL而LDL水平与正常人水平相近。T2DM患者由于氧化应激能力增强,LDL分子更易被氧化和修饰,同时增高的血清葡萄糖,使LDL分子易被糖化,致使其本身结构改变,非受体通路被激活,加快了清除过程<sup>[7]</sup>。但此次实验发现,T2DM组LDL-C水平2.98(2.43~3.55)mmol/L显著高于健康对照组2.41(2.10~2.76)mmol/L。可能是T2DM组中有些患者的病程较长,已有明显的心血管疾病等并发症,而LDL-C和sdLDL都是心血管疾病的危险因素<sup>[8-9]</sup>,所致实验组的LDL明显高于对照组。

T2DM组40岁以上患者血清sdLDL水平高于20~40岁患者。sdLDL水平本身也会随年龄变化有升高趋势<sup>[10]</sup>,而随着年龄增加,人体脂质含量增加,患T2DM的可能性增大。不同年龄段T2DM患者血清sdLDL水平变化,在一定程度上反映40岁以上人群患T2DM,动脉粥样硬化风险增加,抗动脉粥样硬化能力减弱。

综上所述,糖尿病与血脂异常关系密切,与糖耐量正常(NGT)人群比较,糖尿病前期(Pre-DM)和新诊断糖尿病(NDM)人群更易存在血脂异常<sup>[11]</sup>,血脂异常是促进胰岛 $\beta$ 细胞凋亡、胰岛素生物合成障碍、胰岛素分泌缺陷和糖代谢改变的一个重要因素。本研究显示sdLDL水平与T2DM的发生密切相关,也有研究发现,sdLDL与慢性肾脏疾病、心脑血管疾病等T2DM并发症有相关性<sup>[12-15]</sup>。因此sdLDL联合脂类监测对于T2DM早期预防、调脂药物治疗及预后都有重要的临床价值。不足之处是本研究只针对脂类进行分析,联合多指标更利于糖尿病的防治,这也是我们后期的关注点。

#### 参考文献:

- [1] 牟严艳,叶中慧,林梅珍,等.糖尿病流行病学研究进展[J].糖尿病新世界,2019,22(4):196-198.
- MOU Yanyan, YE Zhonghui, LIN Haizhen, et al.

Progress in diabetes epidemiology[J]. Diabetes New World, 2019, 22(4): 196-198.

- [2] IMASAWA T, KOIKE K, ISHII I, et al. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates streptozotocin-induced apoptosis of pancreatic beta-cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 392(2): 207-211.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- Chinese Diabetes Society, Chinese Medical Association Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2018, 38(4): 292-344.
- [4] SAKURAI T, TRIRONGJITMOAH S, NISHIBATA Y, et al. Measurement of lipoprotein particle sizes using dynamic light scattering [J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2010, 47(5): 476-481.
- [5] 林文涛,李江,孙菲,等.新型均相酶法检测sdLDL-C试剂盒的性能评价[J].现代检验医学杂志,2013,28(3):129-132.
- LIN Wentao, LI Jiang, SUN Fei, et al. Performance evaluation of new homogeneous enzymatic reagent kit for measurement of small dense LDL cholesterol [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(3): 129-132.
- [6] 黄建刚,戴婉如,詹文芳,等.血清空腹血糖,糖化血红蛋白,脂蛋白(a),小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与2型糖尿病患者大血管病变的相关性[J].福建医药杂志,2018,40(5):19-22.
- HUANG Jiangang, DAI Wanru, ZHAN Wenfang, et al. Relationship between fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and lipoproteins (a), small dense low density lipoprotein-cholesterol and vascular disease in type 2 diabetic patients [J]. Fujian Medical Journal, 2018, 40(5): 19-22.
- [7] LI Nuo, YANG Yegui, CHEN Menghua. Comparing the adverse clinical outcomes in patients with non-insulin treated type 2 diabetes mellitus and patients without type 2 diabetes mellitus following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2016, 16(1): 238.
- [8] 刘倩倩,刘兴晖,王海明,等.2型糖尿病患者血糖控制与血清Hcy水平及其他影响因素的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(3):77-81.
- LIU Qianqian, LIU Xinghui, WANG Haiming, et al. Effect of glycemic control on serum homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus and its association with other factors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 77-81.
- [9] 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.
- DAI Wen, LI Yan. The correlation between sd-LDL/HDL and gensini score in coronary heart disease patients [J]. Journal of Microcirculation, 2016, 26(4): 20-23.



- [10] 沈昊. 苏州吴江地区健康人群小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的调查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(8): 1098-1100.  
SHEN Hao. Investigation and analysis of small and dense low density lipoprotein cholesterol levels in healthy population in Wujiang district of Suzhou [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38 (8): 1098-1100.
- [11] 张臻, 周翔海, 纪立农. 中国人群及糖代谢异常人群血脂异常的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(8): 754-756.  
ZHANG Zhen, ZHOU Xianghai, JI Linong. Research progress of dyslipidemia in Chinese population with different glucose status [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2016, 24 (8): 754-756.
- [12] 邓辉艳, 孙源博, 王晓莉, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与慢性肾脏病的相关性研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40(5): 118-120, 126.  
DENG Huiyan, SUN Yuanbo, WANG Xiaoli, et al. Research progress on the correlation between small and dense low density lipoprotein cholesterol and chronic kidney disease [J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2019, 40 (5): 118-120, 126.
- [13] 范世珍, 陈旭娜, 于波海. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇对2型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(5): 800-803.  
FAN Shizhen, CHEN Xuna, YU Bohai. The value of serum small dense low-density lipoprotein cholesterol in the early diagnosis of type 2 diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019, 23 (5): 800-803.
- [14] APRO J, TIETGE U J, DIKKERS A, et al. Impaired cholesterol efflux capacity of high-density lipoprotein isolated from interstitial fluid in type 2 diabetes mellitus-brief report. [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5): 787-791.
- [15] 安宁, 邹德玲. 小而密低密度脂蛋白与冠心病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 639-644.  
AN Ning, ZOU Deling. Research progress of small dense low density lipoprotein and coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2019, 27 (7): 639-644.

收稿日期: 2019-11-30 修回日期: 2020-02-12

(上接 57 页)

- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.  
Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Guidelines and specifications for breast cancer diagnosis and treatment of China Anti-Cancer Association (2015 edition) [J]. China Oncology, 2015, 25 (9): 692-754.
- [7] CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [8] 李卫芹, 李蓉, 刘佩芳, 等. 中国乳腺癌筛查模式探讨[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(7): 1039-1043.  
LI Weiqin, LI Rong, LIU Peifang, et al. Discussion of breast cancer screening models in China [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2016, 37 (7): 1039-1043.
- [9] NISMAN B, LAFAIR J, HECHING N, et al. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma: does the combined use of cytokeratin markers give any additional information [J]. Cancer, 2015, 82(10): 1850-1859.
- [10] 何翠兰, 李才元, 刘翠燕, 等. 糖尿病伴乳腺癌患者细胞角蛋白19片段抗原21-1水平的变化及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(3): 250-254.  
HE Cuilan, LI Caiyuan, LIU Cuiyan, et al. Changes and clinical significance of CYFRA21-1 in diabetic patients with breast cancer [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2017, 25 (3): 250-254.
- [11] SONE K, OGURI T, ITO K, et al. Predictive role of CYFRA21-1 and CEA for subsequent docetaxel in non-small cell lung cancer patients[J]. Anticancer Research, 2017, 37(9): 5125-5131.
- [12] 王立媛, 马玲, 苏建荣. 血清同型半胱氨酸作为肿瘤标志物的初步探讨[J]. 国际外科学杂志, 2012, 39(11): 752-755.  
WANG Liyuan, MA Ling, SU Jianrong. Initial investigation of serum homocysteine as cancer biomarker [J]. International Journal of Surgery, 2012, 39 (11): 752-755.
- [13] 郑丹阳, 杨志远, 李毅, 等. 血清HCY, CA15-3, FA, VitB12联合检测对乳腺癌女性患者病情及生存状况的评估价值[J]. 中国医药科学, 2019, 9(15): 142-145.  
ZHENG Danyang, YANG Zhiyuan, LI Yi, et al. Evaluation value of combined detection of serum Hcy, CA15-3, FA and VitB 12 in the disease and survival of women with breast cancer [J]. China Medicine and Pharmacy, 2019, 9 (15): 142-145.
- [14] 王瑛, 李张爱, 黄华. 多种肿瘤标志物联合检测在女性乳腺癌筛查诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1274-1276.  
WANG Ying, LI Zhang'ai, HUANG Hua. The value of combined detection of multiple tumor markers in the screening and diagnosis of breast cancer in women [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2019, 34 (6): 1274-1276.
- [15] 高华, 李玉柱, 韩龙才, 等. Logistic回归和ROC工作曲线评价联合检测血清CA153, TPS, CYFRA21-1在乳腺癌诊断中的临床价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 60-64.  
GAO Hua, LI Yuzhu, HAN Longcai, et al. Clinical Value of logistic regression and ROC work curve evaluating serum CA153, TPS and CYFRA21-1 for diagnosis of breast cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (3): 60-64.

收稿日期: 2019-12-13 修回日期: 2019-12-26