

急性缺血性脑卒中患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与心脑血管狭窄程度的相关性研究

韩晶晶¹, 杨帆², 周旭强³, 陆怡德¹

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院无锡分院检验科, 江苏无锡 214000; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025; 3. 苏州市吴江区中西医结合医院检验科, 江苏苏州 215200)

摘要: 目的 研究急性缺血性脑卒中患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇 (small and low density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C) 与心脑血管狭窄程度的相关性。方法 收集上海市交通大学附属瑞金医院神经内科 2015 年 5 月~2017 年 10 月期间, 已确诊为缺血性脑卒中患者 146 例。按照其血管造影 (MRA) 和颈部超声结果, 分为血管正常组 18 例、血管闭塞组 34 例和血管狭窄组 94 例 (包括血管单支狭窄组 28 例、血管多支狭窄组 66 例), 分别检测其血清胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、脂蛋白 a [Lp(a)] 和小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 水平。另选取对照组 112 例。比较各组间 sdLDL-C 的检测结果, 并用多元 logistic 回归分析各检测项目与急性缺血性脑卒中的关系。结果 病例组中 TG, Lp(a) 和 sdLDL-C 明显高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($t=-6.011, -2.776, -3.744$, 均 $P < 0.05$); 对照组的 HDL-C 明显高于病例组, 差异具有统计学意义 ($t=9.665$, $P < 0.05$); TG, Lp(a), sdLDL-C 和 sdLDL-C/LDL-C 比值与急性缺血性脑卒中的发生呈正相关 (相关系数分别为 0.316, 0.166, 0.20, 0.243); 血管闭塞组 sdLDL-C 的血清水平 (33.77 ± 14.57 mmol/L) 明显高于血管正常组 sdLDL-C 的血清水平 (25.38 ± 12.29 mmol/L); 血管多支狭窄组 sdLDL-C 的血清水平 (30.10 ± 13.61 mmol/L) 明显高于单支狭窄组 (20.88 ± 6.46 mmol/L); 血管闭塞组 LDL-C, sdLDL-C 明显高于血管正常组和血管狭窄组, 差异具有统计学意义 ($F=3.34, 3.719$, 均 $P < 0.05$); 多支狭窄组血清 TG, TG, LDL-C, sdLDL-C 和 sdLDL-C/LDL-C 结果均高于单支狭窄组, 差异均具有统计学意义 ($t=-3.381, -2.372, -2.17, -4.323, -2.193$, 均 $P < 0.05$)。结论 急性缺血性脑卒中患者 sdLDL-C 水平升高, 且升高水平与血管病变程度密切相关。

关键词: 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 急性缺血性脑卒中; 心脑血管; 狭窄程度

中图分类号: R743.3; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 03-042-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.03.010

Study on the Correlation between Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Level and the Severity of Cardiovascular and Cerebrovascular Stenosis in Patients with Acute Ischemic Stroke

HAN Jing-jing¹, YANG Fan², ZHOU Xu-qiang³, LU Yi-de¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Wuxi Branch of Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Jiangxi Wuxi 214000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Ruijin Hospital of Medical College, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Wujiang District Hospital of Combining Chinese and Western Medicine, Jiangsu Suzhou 215200, China)

Abstract: Objective To study the value of small and low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) in the diagnosis of patients with acute ischemic stroke and its correlation with other risk factors in the occurrence of acute ischemic stroke. **Methods** From May 2015 to October 2017, 146 patients with ischemic stroke were collected in the Department of Neurology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University. According to the results of MRA and neck ultrasound, the patients were divided into normal vascular group (18 cases), occluded vascular group (34 cases) and stenotic vascular group (94 cases: single vessel stenosis group/28 cases and multi vessel stenosis group/66 cases). The levels of TC, TG, HDL-L, LDL-C, Lp(a) and sdLDL-C were measured. In the control group, 112 healthy people were selected to test the sdLDL-C level studied in this experiment, and the correlation between sdLDL-C and acute ischemic stroke was explored. **Results** TG, Lp(a) and sdLDL-C in the case group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences ($t=-6.011, -2.776, -3.744$, all $P < 0.05$). HDL-C in the control group was significantly

作者简介: 韩晶晶 (1992-), 女, 本科, 理学学士, 初级检验师, 主要从事临床生物化学工作, E-mail:785852943@qq.com。

通讯作者: 陆怡德, E-mail:yidelu@sina.com。

higher than that in the case group, with statistically significant difference ($t=9.665, P < 0.05$). TG, Lp(a), sdLDL-C and sdLDL-C/LDL-C ratios were positively correlated with the occurrence of acute ischemic stroke (correlation coefficients were 0.316, 0.166, 0.20, and 0.243, respectively). The serum level of sdLDL-C in the occluded group ($33.77 \pm 14.57 \text{ mmol/L}$) was significantly higher than that in the normal vascular group ($25.38 \pm 12.29 \text{ mmol/L}$). The serum level of sdLDL-C in the multi-vessel stenosis group ($30.10 \pm 13.61 \text{ mmol/L}$) was significantly higher than that in the single-vessel stenosis group ($20.88 \pm 6.46 \text{ mmol/L}$). LDL-C and sdLDL-C in the vascular occlusion group were significantly higher than those in the normal vascular group and the vascular stenosis group ($F=3.34, 3.719$, all $P < 0.05$), with statistically significant differences. Results of serum TG, TG, LDL-C, sdLDL-C and sdLDL-C/LDL-C in the multi-branch stenosis group were all higher than those in the single-branch stenosis group, with statistically significant differences ($t=-3.381, -2.372, -2.17, -4.323$ and -2.193 , all $P < 0.05$). **Conclusion** sdLDL-C and stroke disease had high correlation, could a high level of sdLDL-C could indicate the damage of the vessel.

Keywords: small and dense LDL cholesterol; acute ischemic stroke, cardio-cerebrovascular system; degree of stenosis

据流行病学统计结果显示脑卒中在我国具有高致死率和高致残率, 其中缺血性脑卒中的发病率约占所有脑血管疾病的 60%~70%^[1-2]。诱发脑卒中的危险因素有很多, 传统的危险因素比如家族史、年龄、吸烟史、高脂质的膳食生活和静态的作息方式、糖尿病和高血压病史及高同型半胱氨酸血症等也仅能解释 1/3 的心、脑血管疾病事件的发生^[3], 其中脂质代谢类逐渐成为研究的热点。在脂质代谢中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的增高已经被证明是致动脉粥样硬化疾病的一个独立的危险因素, 根据 SCRIIP 研究^[4] 报告以及 KRAUSS 和 AUSTIN 等^[5-6] 人的研究显示, 单一降低 LDL-C 水平而未纠正其他的血脂异常是造成冠心病的高危因素。近年来, 有研究发现 LDL-C 具有不同的组分, 其中血清小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 有研究表明比 LDL-C 具有更强的致动脉粥样硬化作用, 并且 LDL-C 中的 sdLDL-C 血浆水平的升高或比例占优时, 更容易引发患者的心脑血管疾病, 所以在脂质代谢中以 sdLDL-C 作为新的危险因素也越来越多地被人们关注^[7-9]。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科病区 2015 年 5 月~2017 年 10 月已确诊为缺血性脑卒中患者 146 例为研究对象, 进行回顾性分析, 记录其性别、年龄、体质量指数 (BMI)、吸烟史和饮酒史、糖尿病、脂代谢紊乱、高血压和降压药用药情况、既往脑卒中病史等信息; 按照性别年龄差异上无统计学意义, 选取健康体检人群 112 例作为对照组, 且均无心脑血管疾病和冠心病史, 头颅 MRI 扫描无异常信号。病例组中男性 108 例, 女性 38 例, 年龄 32~95 岁, 中位年龄 67 岁。对照组中男性 79 例, 女性 33 例, 年龄 49~90 岁, 中位年龄 65 岁。

纳入标准: ①年龄 >18 岁, 患者均为首次发病且以缺血性脑卒中为主诉住院, 无既往史心脑血管疾病; ②患者诊断均符合 2014 年中华医学会

神经病学分会指定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[10], 并且通过头颅 CT 和 (或) MRA 证实; ③发病到入院时间 <72h。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 血清生化指标检测: 所有检测均在贝克曼库尔特生化分析系统 AU5800 上进行, 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 采用过氧化物酶法, 试剂盒购自北京九强生物有限公司; 血清三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC) 均采用贝克曼原装试剂; 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 采用日本协和公司试剂及配套校准品; 脂蛋白 a[Lp(a)] 采用南京波音特生物科技有限公司试剂及配套校准品。

1.2.2 影像学检查: 通过血管造影技术 (MRA)、头颅 MRA 和主动脉弓上的 CE-MR 对病例组血管狭窄程度和病变支数进行分组。所有检测均在 GE3.0 仪器进行, 采用增强扫描和动态增强扫描方法。

1.3 方法

1.3.1 实验分组: 将收集已确诊为缺血性脑卒中患者 146 例为病例组, 按照其血管造影 (MRA) 和颈部超声结果, 分为血管正常组 18 例、血管闭塞组 34 例、血管狭窄组 94 例; 按照性别年龄匹配选取健康体检人群 112 例为对照组。

1.3.2 实验检测: 统计病例组和对照组的血清胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、脂蛋白 a[Lp(a)] 和小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sdLDL-C) 检测结果。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 统计学软件对实验数据进行统计分析, 分布及近似正态分布的数据, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来表示。采用 χ^2 检验比较组间的差异, 组间均数的比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。血脂各项检测结果与急性缺血性脑卒中发生的相关性比较采用非参数 Spearman 相关分析, 并在此基础上行多元 logistic

回归分析。多组间比较采用单因素方差分析和 q 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组血脂各项检测水平分布比较见表1。病例组中 TG, Lp(a), sdLDL-C 明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($t = -6.011, -2.776, -3.744$, 均 $P < 0.05$); 对照组的 HDL-C 明显高于病例组, 差异具有统计学意义 ($t = 9.665, P < 0.05$); 两组间的 LDL-C 检测结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 两组血脂结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 ($n=112$)	病例组 ($n=146$)	t	P
TC(mmol/L)	4.70 ± 0.64	4.70 ± 1.08	-0.042	0.967
TG(mmol/L)	1.10 ± 0.31	1.65 ± 1.04	-6.011	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.85 ± 0.56	2.88 ± 0.83	-0.316	0.752
HDL-C(mmol/L)	1.48 ± 0.31	1.13 ± 0.27	9.665	0.000
Lp(a)(g/L)	0.18 ± 0.16	0.24 ± 0.18	-2.776	0.000
sdLDL-C(mg/dl)	23.35 ± 6.20	28.12 ± 13.66	-3.744	0.000

2.2 血脂各项检测结果与缺血性脑卒中的相关性和多元 logistic 回归分析 相关性结果表明, 在血脂各项检测中 TG, Lp(a), sdLDL-C, sdLDL-C/

表3 脑卒中患者血管病变程度与血脂各项结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	血管正常组	血管狭窄组	血管闭塞组	F	P
TC(mmol/L)	4.34 ± 1.18	4.69 ± 1.01	4.94 ± 1.13	1.896	0.154
TG(mmol/L)	1.81 ± 1.08	1.54 ± 0.96	1.84 ± 1.16	1.255	0.288
LDL-C(mmol/L)	2.48 ± 0.95	2.88 ± 0.78	3.10 ± 0.82	3.34	0.038
HDL-C(mmol/L)	1.13 ± 0.33	1.14 ± 0.25	1.09 ± 0.26	0.416	0.661
Lp(a)(g/L)	0.20 ± 0.18	0.24 ± 0.17	0.29 ± 0.18	2.025	0.136
sdLDL-C(mg/dl)	25.38 ± 12.29	27.23 ± 12.61	33.77 ± 14.57	3.719	0.027
sdLDL-C/LDL-C	0.27 ± 0.09	0.25 ± 0.09	0.26 ± 0.09	1.802	0.169

2.4 单支狭窄组与多支狭窄组血脂各项结果比较 见表4。通过对两组患者血脂指标进行比较, 多支狭窄组血清 TG, TC, LDL-C, sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C 结果均高于单支狭窄组, 差异具有

表4 单支狭窄组与多支狭窄组血脂各项结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	单支狭窄组	多支狭窄组	t	P
TC(mmol/L)	4.32 ± 0.98	4.84 ± 0.98	-2.372	0.02
TG(mmol/L)	1.18 ± 0.36	1.71 ± 1.08	-3.381	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.61 ± 0.77	2.99 ± 0.76	-2.17	0.033
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.30	1.11 ± 0.23	1.801	0.075
Lp(a)(g/L)	0.24 ± 0.15	0.23 ± 0.18	0.028 1	0.779
sdLDL-C(mg/dl)	20.88 ± 6.46	30.10 ± 13.61	-4.323	0.000
sdLDL-C/LDL-C	0.22 ± 0.06	0.26 ± 0.10	-2.193	0.012

3 讨论

众所周知, 低密度脂蛋白胆固醇升高是致动脉

粥样硬化的重要危险因素^[11]。2016年欧洲心脏病学会联合欧洲动脉粥样硬化学会发布的《血脂异常

LDL-C 比值与急性缺血性脑卒中的发生呈正相关, 相关系数分别为 0.316, 0.166, 0.204, 0.243, 而 HDL 则呈负相关, 表明 HDL 升高可能会降低急性缺血性脑卒中的发生。

若以是否会发生急性缺血性脑卒中为因变量, 选择存在相关性的 TG, HDL-C, Lp(a), sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C 比值为自变量, 进行多元 logistic 回归分析。结果表明, TG, Lp(a), sdLDL-C/LDL-C 比值皆为急性缺血性脑卒中的独立危险因素。见表2。

表2 急性缺血性脑卒中与血脂检测的多因素回归分析

项目	B	SE	t Stat	P 值	95%CI
TG	0.16	0.05	3.30	0.00	0.063~0.250
Lp(a)	0.53	0.17	3.16	0.00	0.202~0.867
sdLDL-C/LDL-C	0.86	0.58	1.47	0.04	0.288~2.011

2.3 脑卒中患者血管病变程度与血脂各项结果比较 见表3。通过对三组患者血脂指标进行方差分析比较, 血管闭塞组 LDL-C, sdLDL-C 明显高于血管正常组和血管狭窄组 ($F = 3.34, 3.719$, 均 $P < 0.05$)。随着血管病变的严重程度增加, 血清中 sdLDL-C 的水平有明显升高的趋势, 提示 sdLDL-C 的水平可能与血管狭窄的严重程度相关。

统计学意义 ($t = -3.381, -2.372, -2.17, -4.323, -2.193$, 均 $P < 0.05$), 提示 sdLDL-C 的水平可能与血管狭窄数量有关。

粥样硬化的重要危险因素^[11]。2016年欧洲心脏病学会联合欧洲动脉粥样硬化学会发布的《血脂异常

管理指南》中充分肯定了 LDL-C 在动脉粥样硬化性心血管疾病发生、发展中的关键作用,并坚持以 LDL-C 水平作为血脂管理最重要的干预目标。在此次研究中,对照组和脑卒中患者 LDL-C 检测结果无显著差异,表明脑卒中患者通过使用降低胆固醇的他汀类药物,LDL-C 水平已明显下降,但不能保证心血管事件风险的降低。目前血脂检测已向更深层次发展,需要更多关注 LDL 的亚组分,而 sdLDL-C 就是其中与心脑血管事件有着密切关联的新兴标志物。

KWITEROVICH^[12] 的流行病学研究表明 sdLDL-C 诱发动脉粥样硬化 (atherosclerosis,AS) 的机制主要表现在两个方面:一是 sdLDL-C 本身的生化作用机制—sdLDL-C 滞留时间较长,由于 sdLDL-C 分子内构象发生改变,使 LDL 的受体对其识别发生减少,同时与清道夫受体之间发生相互作用的程度增加均会促进一种泡沫细胞的形成而引起动脉粥样硬化,导致了 sdLDL-C 要比大小正常的 LDL 停留在血液中的时间更久。其次 sdLDL-C 具有易氧化的特性,一方面它停留在血浆中的时间长使其核内的抗氧化剂含量减少,另一方面是它磷脂中非饱和脂肪酸表面定位发生改变也会使 sdLDL-C 更易被氧化。sdLDL-C 由于颗粒更小、比表面积更大而更加容易被吸收从而进入血管壁,并且能更轻易的结合细胞壁上的氨基葡聚糖从而黏附在细胞上,引起胆固醇在动脉血管壁上的沉积;二是 sdLDL-C 所具有的细胞机制—sdLDL-C 的细胞毒性会使细胞内皮功能障碍;高水平 sdLDL-C 在凝血过程中会促进纤溶酶原激活物抑制物 1(PAI-1) 的产生;在 sdLDL-C 作用下内皮细胞血栓素 A₂ 的合成也会增加,促进动脉粥样硬化的行为;sdLDL-C 可以引起平滑肌细胞内的钙离子大量增加。

目前 sdLDL-C 常用的测定方法有密度梯度超速离心法、管式凝胶电泳 (TGE) 和过氧化物酶法,其中超速离心法是脂蛋白亚组分检测的金标准。但因操作繁琐、实验室要求高等原因在临床上的应用受限^[13],本研究 sdLDL-C 采用的测量方法是目前较为稳定的过氧化物酶法,根据其颗粒的大小程度及致密度情况可以将其分为低密度、较大颗粒的 A 型 sdLDL-C 和小颗粒、致密的 B 型 sdLDL-C,其中 B 型 sdLDL-C 更易氧化,且清除缓慢、更易进入动脉血管壁和促进泡沫细胞的形成,诱发脑卒中等心脑血管疾病的发生。本研究根据影像学资料,按照血管的病变程度及血管狭窄病变支数等进行分组,结果显示随着血管病变的严重程度增加,血清中 sdLDL-C 的水平有明显升高的趋势,且血管闭塞组 sdLDL-C 明显高于血管正常组;在单支狭窄组和

多支狭窄组中,多支狭窄 sdLDL-C 血清水平也明显高于单支狭窄,佐证了 sdLDL-C 在心脑血管疾病中生化作用机制和细胞作用机制—即 sdLDL-C 更容易引发胆固醇在动脉壁上的沉积从而增加血管内血栓的形成,造成血管狭窄及血管闭塞,增加脑卒中发生的危险。sdLDL-C 直接参与脑卒中等心脑血管疾病发生,与斑块形成密切相关,sdLDL-C 升高可使心脑血管病患者发生疾病的危险性增加 3 倍^[12]。

缺血性脑卒中的危险因素主要有高血压史、糖尿病史、吸烟史和饮酒史、脂代谢异常等^[14],有文献报道可以将 sdLDL-C 作为诱发脑卒中疾病的一项独立危险因素^[15]。在本次研究中,血脂检测项目 TG, Lp(a), sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C 比值均与急性缺血性脑卒中的发生呈正相关,多元 logistic 回归分析表明 TG, Lp(a), sdLDL-C/LDL-C 比值均可作为急性缺血性脑卒中发生的独立危险因素。相较于 sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C 更为敏感,预测急性缺血性脑卒中的发生具有更好的临床应用价值,此结果与张民乐等^[16-17] 研究结果一致。

当然本研究存在一些不足,首先,选用的标本量还不够大,需要开展更大的病例规模、多中心、随机、对比、双盲等实验方法来进一步了解 sdLDL-C 在脑卒中疾病当中的应用。其次,本实验以血管狭窄病变支数作为研究创新点,由于临床数据采集有限,判断血管狭窄程度和病变支数统计的例数不够多,作为回顾性分析不能跟进证实 sdLDL-C 与急性缺血性脑卒中疾病后期的发展与转归,后续需补充前瞻性研究加以证实。

脑卒中的诊治只能缓解病人的痛苦,真正有意义的是我们自身对脑卒中就有所了解,加强对疾病的预防,从病因上抑制疾病的发生,这也是所有疾病研究的价值所在。

参考文献:

- [1] 兰卫明, 麻乐乐, 缺血性脑卒中患者血清 Chemerin 因子表达及其临床意义 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1353-1355.
LAN Weiming, MA Lele. Expression and clinical significance of serum Chemerin in patients with ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 32(15): 1353-1355.
- [2] 高宏娥, 李荫桂, 黄海云, 等. 缺血性脑卒中患者血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 测定的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 58-60, 64.
GAO Honge, LI Yinggui, HUANG Haiyun, et al. Clinical significance of plasma lipoprotein associated phospholipase A₂ detecting in patients with ischemic cerebral stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 58-60, 64
- [3] 崔英华, 汪道文. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与脑卒中、急性冠脉综合征及其危险因素的关系 [D]. 武

- 汉: 华中科技大学, 2004.
- CUI Yinghua, WANG Daowen, Association of small dense low-density lipoproteins with stroke or acute, coronary syndrome and other risk factors of stroke or acute coronary syndrome [D]. Wuhai: Huazhong University of Science and Technology, 2004.
- [4] MILLER B D, ALDERMAN E L, HASKEOLL W L, et al. Predominance of dense low-density lipoprotein particles predicts angiographic benefit of therapy in the stanford coronary risk intervention project[J]. *Circulation*, 1996, 94(9): 2146-2153.
- [5] KRAUSS R M. Dietary and genetic effects on low-density lipoprotein heterogeneity[J]. *Ann Rev Nutr*, 2001, 21:283-295.
- [6] AUSTIN M A, BRUNZELL J D, FITCH W L, et al. Inheritance of Low-density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia[J]. *Atherosclerosis*. 1990, 10(4):520-530.
- [7] 王刚林, 张淑香, 潘能科, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇临床研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(12): 1804-1806.
- WANG Ganglin, ZHANG Shuxiang, PAN Nengke, et al. Clinical research progress of small and dense LDL cholesterol[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2015, 12(12): 1804-1806.
- [8] STEERLE S R, KUMAR R, FEINGOLD D L, et al. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano [J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(12): 1465-1474.
- [9] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2015 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (6) : 521-528.
- CHEN Weiwei, GAO Runlin, LIU Lisheng, et al. China cardiovascular disease report 2015 summary [J]. *Chinese circulation Journal*, 2016, 31(6): 521-528.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association, Cerebrovascular Division, Neurology Branch, Chinese Medical Association, Chinese Stroke Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China (2014) [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48(4): 246-257.
- [11] National Cholesterol Education Program in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP)expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel III)[J]. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 285(19): 2488-2497.
- [12] KWITEROVICH P O. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(8A):30-47.
- [13] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [S]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014:323.
- SHANG Hong, WANG Yusan, SHEN Ziyu. National guide to Clinical Laboratory Procedures[S]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014:323.
- [14] 邹大进. 从循证医学看糖尿病降脂治疗的意义 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2004, 24 (3) : 6-7.
- ZOU Dajin. The significance of diabetes lipid-lowering therapy from evidence-based medicine[J]. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2004, 24(3): 6-7.
- [15] GERBER P A, SPINA G A, BERNIS K. Small dense low-density lipoprotein particles: Priority as a treatment target in Type 2 diabetes [J]. *Diabetes Management*, 2012, 2 (1):65-74.
- [16] 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.
- ZHANG Minle, The role of sdLDL in the pathogenesis of coronary heart disease and its relationship with the degree of coronary artery stenosis[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2017, 38(18):2619-2622.
- [17] 范雪松, 王恩世, 贺建勋, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系 [J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(3):219-226.
- FAN Xuesong, WANG Enshi, HE Jianxun, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol and sdLDL-C/ LDL-C ratio associate with carotid atherosclerotic plaque[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2018, 41(3):219-226.

收稿日期: 2020-01-08

修回日期: 2020-03-02

(上接第 41 页)

- [9] GUNES S, ARSLAN M A, HEKIM G N T, et al. The role of epigenetics in idiopathic male infertility[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(5): 553-569.
- [10] CHEN Xiaoxu, CHE Dongxue, ZHANG Pengfei, et al. Profiling of miRNAs in porcine germ cells during spermatogenesis[J]. *Reproduction*, 2017, 154(6): 789-798.
- [11] KOTAJA N. MicroRNAs and spermatogenesis[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(6): 1552-1562.
- [12] NOVESKI P, POPOVSKA-JANKOVIC K, KUBELKA-SABIT K, et al. MicroRNA expression profiles in testicular biopsies of patients with impaired spermatogenesis[J]. *Andrology*, 2016, 4(6): 1020-1027.
- [13] WANG Cheng, YANG Cuihua, CHEN Xi, et al. Altered profile of seminal plasma microRNAs in the molecular diagnosis of male infertility[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(12): 1722-1731.
- [14] ABU-HALIMA M, HAMMADEH M, BACKES C, et al. Panel of five microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis and assessment of male infertility[J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(4): 989-997.

收稿日期: 2019-12-11

修回日期: 2020-01-16