

血清小而密低密度脂蛋白胆固醇与脂肪肝相关性分析

梁国威 李秀锋 徐 旭 邵冬华

摘 要 目的 探讨血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)在脂肪肝患者中变化情况及其与脂肪肝的相关性。**方法** 收集来笔者医院健康体检人群 1012 例,根据 B 型超声检测结果分为脂肪肝组 442 例(男性/女性:309/133)和非脂肪肝组 570 例(男性/女性:311/259)。血清 sdLDL-C 检测采用过氧化物酶法。**结果** 脂肪肝组 sdLDL-C 水平显著高于非脂肪肝组($1.09 \pm 0.44 \text{ mmol/L}$ vs $0.77 \pm 0.35 \text{ mmol/L}$, $P = 0.000$)。多元线性回归分析显示,sdLDL-C 与总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)呈正相关($P = 0.000$),与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈负相关($P = 0.000$)。*Logistic* 回归分析显示,控制基础指标和肝功能指标 ALT 后,sdLDL-C 与脂肪肝具有独立的相关性($P = 0.000$),但增加血脂指标 TC、TG 和 HDL-C 变量后,sdLDL-C 不再与脂肪肝具有独立相关性($P = 0.349$)。**结论** 脂肪肝患者 sdLDL-C 显著增高,sdLDL-C 不是脂肪肝患病的独立危险因素,降脂治疗是降低血循环中 sdLDL-C 水平的主要靶点。

关键词 小而密低密度脂蛋白胆固醇 脂肪肝 相关性

中图分类号 R575

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.12.038

Association between Serum Small, Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol and Fatty Liver. Liang Guowei, Li Xiufeng, Xu Xu, et al. Department of Clinical Laboratory, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract Objective To investigate the changes of serum small, dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) in patients with fatty liver and its correlation with fatty liver. **Methods** Totally 1012 subjects were enrolled in an annual health check-up program, and who were divided into 442 cases (men 309 and women 133) with fatty liver and 570 cases (men 311 and women 259) with no fatty liver as controls according to ultrasonography. Serum sdLDL-C concentrations were measured by peroxidase assay. **Results** The level of sdLDL-C in fatty liver patients was significantly higher than that in non-fatty liver subjects ($1.09 \pm 0.44 \text{ mmol/L}$ vs $0.77 \pm 0.35 \text{ mmol/L}$, $P = 0.000$). Multiple linear regression analysis showed that sdLDL-C was strong independent positive correlation with total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and alanine aminotransferase (ALT) (all $P = 0.000$), and strong independent negative correlation with high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($P = 0.000$). *Logistic* regression analysis showed that sdLDL-C was independently associated with fatty liver ($P = 0.000$) after adjusted for Basic detection index and liver function index of ALT, However, sdLDL-C no longer had an independent association with fatty liver ($P = 0.349$) after increasing TC, TG and HDL-C as dependent variables. **Conclusion** Serum sdLDL-C levels were significantly higher in patients with fatty liver. sdLDL-C was not an independent risk factor for fatty liver disease. Lipid-lowering therapy was the main target of reducing serum sdLDL-C level.

Key words Small, Dense low-density lipoprotein cholesterol; Fatty liver; Association

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)根据颗粒大小、密度及脂质成分可区分为小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)和大而轻低密度脂蛋白胆固醇(Large-LDL-C),其中 sdLDL-C 与动脉粥样硬化的关系更为密切,是其独立危险因素^[1,2]。脂肪肝是冠心病的独立预测因子,也是代谢综合征的表现,并与肥胖、2 型糖尿病(T2DM)和高甘油三酯血症有关^[3,4]。目前,关于 sdLDL-C 与脂肪肝的相关性研究较少,Hosoyamada 等^[5]在男性中的研究显示,脂肪肝患者

血清 sdLDL-C 水平显著升高,脂肪肝可能会改变甘油三酯(TG)和 LDL-C 在肝脏的代谢,导致 sdLDL-C 水平升高。本研究旨在表观健康体检人群中探讨血清 sdLDL-C 在脂肪肝患者中变化情况及其与脂肪肝的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:收集笔者医院 2017 年 6 月~2017 年 12 月健康体检人员资料,根据调查问卷和实验室检测指标,剔除怀孕、急、慢性感染性疾病、血液系统及恶性肿瘤疾病,共计纳入 1012 例表观健康体检人群。根据腹部 B 型超声(美国 Philips 公司, IU-22 型)^[6]结果分为:(1)脂肪肝组:442 例,其中男性 309

作者单位:100049 北京,航天中心医院检验科
通讯作者:梁国威,电子信箱:LGW721@163.com

例,女性 133 例,患者年龄 24 ~ 88 岁,平均年龄 49.6 ± 10.6 岁。(2)非脂肪肝组:共计 570 例,其中男性 311 例,女性 259 例,患者年龄 24 ~ 85 岁,平均年龄 46.7 ± 13.1 岁。研究方案经笔者医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均自愿参与并签署了知情同意书。

2. 研究方法:(1)临床基本资料调查:测量所有受试者的身高、体重,并计算体重指数(BMI);血压取 3 次测量平均值。(2)实验室检查:使用真空采血管(美国 BD 公司提供)抽取空腹静脉血,血液离体 2h 内检测完毕。采用全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司 AU 2700)测定 TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)和 LDL - C、空腹血糖(FPG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),由日本 Olympus 公司提供配套试剂。sdLDL - C 的检测采用过氧化物酶法在 AU 2700 全自动生化分析上进行检测(九强生物技术有限公司)。

3. 统计学处理:采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布数据采用均数 ± 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布数据采用中位数 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示并转化为自然对数进行组间比较。各组间计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料比较采用独立样本 t 检验。SdLDL - C 与各指标相关性采用 *Spearman* 相关分析。多元线性回归分析和多变量 *Logistic* 回归分析用于控制混杂因素,分析 sdLDL - C 与各检测指标和脂肪肝联系紧密程度,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 脂肪肝和非脂肪肝组间临床基础资料和各指标比较:在常规指标中,与非脂肪肝组比较,脂肪肝组年龄、血压(SBP、DBP)、BMI、FBG、血脂两项(TC 和 TG)以及肝功指标 ALT 皆显著升高,HDL - C 显著降低($P = 0.000$)。脂肪肝组血清 sdLDL - C 显著高于非脂肪肝组($1.09 \pm 0.44\text{mmol/L}$ vs $0.77 \pm 0.35\text{mmol/L}$, $P = 0.000$)。与非脂肪肝组比较,脂肪肝组 sdLDL - C 在 LDL - C 中占比显著增加(0.40 ± 0.15 vs 0.29 ± 0.10 , $P = 0.000$),详见表 1。

表 1 脂肪肝和非脂肪肝组间临床基础资料和各指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	总体($n = 1012$)	脂肪肝($n = 442$)	非脂肪肝($n = 570$)	P
年龄(岁)	48.0 ± 12.1	49.6 ± 10.6	46.7 ± 13.1	0.000
性别(男性/女性)	620/392	309/133	311/259	0.001 *
收缩压(mmHg)	123.9 ± 17.6	129.2 ± 17.2	119.9 ± 16.9	0.000
舒张压(mmHg)	78.8 ± 11.5	82.1 ± 11.3	76.3 ± 11.1	0.000
BMI(kg/m ²)	24.2 ± 3.4	26.6 ± 3.0	22.4 ± 2.5	0.000
FBG(mmol/L)	5.57 ± 1.33	5.89 ± 1.54	5.29 ± 1.05	0.000
LDL - C(mmol/L)	2.68 ± 0.71	2.77 ± 0.78	2.61 ± 0.65	0.000
SdLDL - C(mmol/L)	0.91 ± 0.42	1.09 ± 0.44	0.77 ± 0.35	0.000
Sd - LDL/LDL - C	0.34 ± 0.13	0.40 ± 0.15	0.29 ± 0.10	0.000
HDL - C(mmol/L)	0.93 ± 0.21	0.84 ± 0.17	1.00 ± 0.21	0.000
TC(mmol/L)	4.98 ± 0.93	5.11 ± 1.00	4.89 ± 0.86	0.000
TG(mmol/L)	1.25(0.87, 1.85)	1.67(1.22, 2.63)	0.99(0.74, 1.34)	0.000
ALT(IU/L)	20.2(14.9, 28.5)	26.3(18.8 ± 37.7)	17.4(13.1, 22.4)	0.000

* 的 P 值采用 χ^2 检验, TG、ALT 转化为自然对数进行组间比较

2. sdLDL - C 与各指标相关性分析:采用 *Spearman* 相关性分析,在总研究对象中,sdLDL - C 与年龄($r = 0.102$)、血压(SBP, $r = 0.177$ 和 DBP, $r = 0.194$)、BMI($r = 0.298$)、FBG($r = 0.257$)、血脂两项(TC, $r = 0.653$ 和 TG, $r = 0.631$)以及肝功指标 ALT($r = 0.337$)皆呈正相关,与 HDL - C($r = -0.220$)负相关($P = 0.000$)。以 sdLDL - C 为因变量,以年龄、血压(SBP、DBP)、BMI、FBG、血脂 3 项(TC、TG 和 HDL)以及 ALT 作为自变量,多元线性回归分析显示

(表 2),在总研究对象中,sdLDL - C 与 SBP、DBP、FBG 独立相关($P < 0.05$),与 TC、TG 和 ALT 呈正相关($P = 0.000$),与 HDL 呈负相关($P = 0.000$),与年龄和 BMI 无独立相关性($P > 0.05$);在脂肪肝组中,sdLDL - C 不再与 FPG 独立相关($P > 0.05$),但依然与 TC、TG、HDL 和 ALT 强独立相关($P = 0.007 \sim P = 0.000$);在非脂肪肝组,sdLDL - C 与年龄、SDP、DBP、FBG 无独立相关性,但与 TC、TG、HDL 和 ALT 依然强独立相关($P = 0.001 \sim P = 0.000$)。

表 2 sdLDL - C 与各检测指标的多元线性回归分析

项目	总体 (n = 1012)		脂肪肝组 (n = 442)		非脂肪肝组 (n = 570)	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
年龄	0.001 (-0.001 ~ 0.002)	0.428	0.002 (-0.002 ~ 0.005)	0.356	-0.001 (-0.002 ~ 0.001)	0.540
SBP	-0.002 (-0.003 ~ 0.000)	0.040	-0.004 (-0.006 ~ -0.001)	0.008	0.000 (-0.002 ~ 0.002)	0.799
DBP	0.004 (0.001 ~ 0.006)	0.002	0.005 (0.002 ~ 0.009)	0.007	0.002 (-0.001 ~ 0.004)	0.221
BMI	0.004 (-0.002 ~ 0.010)	0.149	0.003 (-0.008 ~ 0.013)	0.608	0.000 (-0.008 ~ 0.009)	0.904
FBG	0.018 (0.004 ~ 0.032)	0.011	0.018 (-0.002 ~ 0.037)	0.081	0.015 (-0.006 ~ 0.136)	0.159
TC	0.301 (0.279 ~ 0.323)	0.000	0.302 (0.266 ~ 0.399)	0.000	0.294 (0.267 ~ 0.320)	0.000
LnTG	0.161 (0.123 ~ 0.198)	0.000	0.147 (0.086 ~ 0.207)	0.000	0.185 (0.136 ~ 0.235)	0.000
HDL	-0.385 (-0.495 ~ -0.275)	0.000	-0.313 (-0.540 ~ -0.087)	0.007	-0.393 (-0.508 ~ 0.277)	0.000
LnALT	0.063 (0.029 ~ 0.098)	0.000	0.051 (0.010 ~ 0.112)	0.003	0.065 (0.025 ~ 0.105)	0.001

LnTG 和 LnALT 为 TG 和 ALT 转换为对数后进行线性回归分析

3. sdLDL - C 与脂肪肝的 Logistic 回归分析: 以 sdLDL - C 水平四分位数分组 (Q1 组 ~ Q4 组) 经多元 Logistic 回归分析显示, 在控制年龄、性别、SBP、DBP、BMI、FBG、ALT 后 (模型 1、模型 2, 表 3), sdLDL - C 与脂肪肝均具有独立的相关性 ($P = 0.000$), 在模型 2

基础上进一步控制 TC、TG 和 HDL 后 (模型 3, 表 3), sdLDL - C 与脂肪肝不再具有独立的相关性 ($P = 0.349$), 显示在血脂变量 TC、TG 和 HDL 存在时, sdLDL - C 与脂肪肝无紧密联系。

表 3 例 sdLDL - C 水平四分位数分组的脂肪肝发生危险性及其 95 % CI

项目	Q1	Q2	Q3	Q4	P
范围 (mmol/L)	0.12 ~ 0.59	0.60 ~ 0.83	0.84 ~ 1.16	1.17 ~ 2.41	
n	253	253	253	253	
模型 1	1.00	2.52 (1.44 ~ 4.39)	3.07 (1.79 ~ 5.26)	6.01 (3.47 ~ 10.40)	0.000
模型 2	1.00	2.52 (1.31 ~ 4.85)	2.95 (1.56 ~ 5.58)	5.90 (3.11 ~ 11.20)	0.000
模型 3	1.00	2.00 (1.02 ~ 3.94)	1.56 (0.74 ~ 3.29)	1.84 (0.72 ~ 4.72)	0.349

模型 1. 控制年龄、性别、SBP、DBP、BMI 和 FBG; 模型 2. 控制年龄、性别、SBP、DBP、BMI、FBG 和 ALT; 模型 3. 控制年龄、性别、SBP、DBP、BMI、FBG、ALT、TC、TG 和 HDL

讨 论

本研究显示, 与非脂肪肝组比较, 脂肪肝组患者血清 sdLDL - C 水平显著升高, sdLDL - C 在 LDL - C 中所占比例亦显著增加。总体、脂肪肝组和非脂肪肝组的多元线性回归分析显示, sdLDL - C 皆与 TC、TG 和肝功指标 ALT 呈正相关, 与 HDL 呈负相关。Logistic 回归分析显示, 在控制年龄、性别、SBP、DBP、BMI、FBG 和 ALT 后, sdLDL - C 与脂肪肝具有独立的相关性, 但增加血脂指标 TC、TG 和 HDL - C 变量后, sdLDL - C 不再与脂肪肝具有独立相关性。

目前, 影响 sdLDL - C 生成的确切机制并不完全清楚。LDL - C 颗粒的形成涉及到 VLDL 生成、VLDL - IDL - LDL 级联中的脂肪分解、各种脂蛋白 (如乳糜微粒、VLDL、LDL 和 HDL) 间的脂质交换和载脂蛋白交换、以及脂代谢相关酶等多个环节。脂肪肝时肝细胞内蓄积的脂质多为 TG, 因此肝细胞 TG 代谢紊乱是脂肪肝发生最主要原因^[7]。研究显示,

在脂肪肝堆积的 TG 中, 来源于循环游离脂肪酸的大约 60%, 糖脂转化的大约 25%, 其余来自于饮食^[8]。Adiels 等^[9] 研究显示, 脂肪肝与 VLDL 颗粒中 TG 含量增加相关, 这种 VLDL 被定义为大 VLDL, 而大 VLDL 可通过胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 有效促进 LDL 颗粒的修饰。Packard 等^[10] 研究显示, sdLDL - C 的产生需要血清 TG > 1.5mmol/L 且同时伴有高肝脂酶 (HL) 活性。另有文献报道脂蛋白酯酶 (LPL) 和 CETP 亦在 sdLDL - C 形成过程中起重要作用。本研究中显示, 无论在脂肪肝和非脂肪肝组中, 多元线性回归分析显示 sdLDL - C 皆与血脂指标 TC、TG、HDL - C 和肝功能指标 ALT 具有强独立相关性, 因此, 可以推测 TC 和 TG 代表的脂类物质升高、HDL 所代表的脂类物质清除能力下降以及 ALT 所代表的脂肪肝肝功能损伤皆与脂肪肝患者血清 sdLDL - C 升高存在因果关系。

Hosoyamada 等^[5] 研究显示, sdLDL - C 与脂肪肝