

血清氧化型低密度脂蛋白水平对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断价值

朱 敖¹, 吕 荣¹, 沈 昊², 杨鸿林², 陆 洁³, 陆赵阳⁴, 周 蕾^{5*}

(¹ 吴江区第一人民医院老年医学科, ² 检验科, ³ 中医科, ⁴ 超声科, 江苏 苏州 215200; ⁵ 南京医科大学第一附属医院心内科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨血清氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)水平对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断价值。方法:选取 2013 年 10 月至 2014 年 4 月在本院内科收治的住院患者中经颈动脉超声检查确诊为动脉粥样硬化斑块者 130 例,根据彩色多普勒超声检查结果分为动脉粥样硬化稳定斑块组、动脉粥样硬化不稳定斑块组;选取同期在本院体检中心行颈动脉超声检查的 120 例健康体检者作为对照组(无斑块者),同时检测受试者清晨血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 oxLDL 水平。结果:3 组间 oxLDL 水平的差异有统计学意义($F=213.11, P < 0.001$)。经两两比较得出,不稳定斑块组高于稳定斑块组和正常组,稳定斑块组高于正常组。oxLDL 所绘制 ROC 曲线下面积为 0.808($P < 0.001$)。结论:血清 oxLDL 水平对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的诊断具有一定的临床价值。

[关键词] 氧化型低密度脂蛋白;不稳定斑块;诊断价值

[中图分类号] R543.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)10-1397-04

doi:10.7655/NYDXBNS20151013

The diagnostic value of serum oxLDL for carotid atherosclerotic plaque stability

Zhu Ao¹, Lv Rong¹, Shen Hao², Yang Honglin², Lu Jie³, Lu Zhaoyang⁴, Zhou Lei^{5*}

(¹Department of Geriatric, ²Clinical Laboratory, ³Department of Traditional Chinese Medicine, ⁴Department of Ultrasound, Wu Jiang First People's Hospital, Suzhou 215200; ⁵Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** This study was designed to investigate the diagnostic value of serum oxidized low density lipoprotein (oxLDL) for carotid atherosclerotic plaque stability. **Methods:** From Oct.2013 to Apr.2014, we enrolled 130 patients with carotid atherosclerotic plaque as the study group. All these patients were further divided into the unstable atherosclerotic plaque group and the stable atherosclerotic plaque group according to the results of color Doppler ultrasonography. Meanwhile, 120 people receiving physical examination in medical examination room and diagnosed with no carotid atherosclerotic plaque were recruited as the control group. The levels of serum TC, LDL-C and oxLDL were examined in all 250 patients. **Results:** The difference of serum oxLDL level among three groups was statistically significant ($F=213.11, P < 0.001$). The level of serum oxLDL was much higher in the unstable atherosclerotic plaque group than that of the stable atherosclerotic plaque group, and was lowest in the control group. The area under ROC curve about oxLDL were 0.863 ($P < 0.01$). **Conclusion:** The level of serum oxLDL has the diagnostic value for the stability of carotid atherosclerotic plaque.

[Key words] oxidized low density lipoprotein (oxLDL); unstable atherosclerotic plaque; atherosclerotic plaque stability

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(10): 1397-1400]

氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 是天然 LDL 所含有的不饱和脂

肪酸、胆固醇和载脂蛋白 B (apoB) 在氧自由基作用下所生成的氧化修饰产物, 大量研究证实其可能是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的独立危险因素^[1-2], 比天然低密度脂蛋白更能促进动脉粥样硬化的发生和发展。动脉粥样硬化斑块根据病理生理特点及组成结构的不同, 分为稳定斑块和不稳定斑块^[3]。

[基金项目] 江苏省医学重点人才(K201110); 江苏省自然科学基金(BK2011770)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: zhoulei@njmu.edu.cn

本研究对 230 例受试者进行血清 oxLDL 水平检测及颈动脉超声检查,以探讨血清 oxLDL 对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的临床诊断价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 10 月—2014 年 4 月在苏州市吴江区第一人民医院内科收治的住院患者中经颈动脉超声检查确诊为动脉粥样硬化斑块者 130 例,平均年龄(69.5 ± 8.1)岁,男 64 例,女 66 例,根据彩色多普勒超声检查结果分为稳定斑块组、不稳定斑块组。选取同期在本院体检中心行颈动脉超声检查的 120 例健康体检者作为对照组(无斑块者),平均年龄(70.0 ± 7.3)岁,男 53 例,女 67 例。排除标准:所有患者排除心肌病、肿瘤、合并严重感染、外周血管病、肾功能不全、严重心功能不全、肝功能异常、心脏瓣膜病、甲状腺疾病、免疫系统疾病及近两个月服用他汀类药物等影响实验测量指标者。高血压病患者和糖尿病患者纳入,并且均未停用降压和降糖药物。

1.2 方法

1.2.1 血清胆固醇检测

血清 oxLDL 检测试剂盒(仅用于研究)、标准品和质控品均由南京中柏生物技术有限公司提供, BIO-RAD iMark 型酶标仪读取数值;总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定试剂和校准品均由日本协和株式会社提供,检测采用日立 7600-020 全自动生化分析仪。

1.2.2 超声检查

使用飞利浦 iU22 彩色多普勒超声仪,探头为 L9-3 超宽频带线阵探头,频率 3~9 MHz,其轴分辨率为 0.01 mm。以颈总动脉作为测量颈动脉的部位,当该处中内膜厚度(intima-media thickness, IMT)突入血管腔 >1.5 mm、有较清晰的范围、高出邻近位置 IMT 50%时定义为斑块。根据斑块的大小、位置、内部回声、表面形态,将斑块分为:①扁平斑,局部轻

微隆起、增厚、表面光滑。呈均匀的低回声;②硬斑、斑块为强回声,部分可伴有声影;③软斑、斑块突出于管腔,形状多不规则,呈低回声;④混合斑、其内为多个低回声及强回声混杂;⑤溃疡型斑块、斑块界限清晰,突出于管腔,基底宽;至少在 2 个不同的切面上可看到斑块表面不规则或破溃。根据不稳定斑块的特征将硬斑、扁平斑列入稳定斑块组;软斑、溃疡型斑块和混合斑为不稳定斑块组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计软件包对数据进行统计分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,诊断性分析采用受试者工作特征曲线(receive operator characteristic curve, ROC 曲线),应用曲线下面积(AUC)反映血清生化指标诊断效能。以 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析

本研究共入选 250 例,按颈总动脉超声检查结果分为对照组、稳定斑块组及不稳定斑块组。经检验,3 组间性别、年龄、吸烟史、糖尿病史及高血压史无统计学差异($P > 0.05$,表 1)。

2.2 稳定斑块组、不稳定斑块组及对照组的 TC、LDL-C 与 oxLDL 水平比较

经检验,3 组间 TC、LDL-C 与 oxLDL 水平的差异有统计学差异($P < 0.001$)。运用 SNK 法进行两两比较,结果显示,TC 在不稳定斑块组高于稳定斑块组和对照组,稳定斑块组和对照组未见差异;LDL-C 在不稳定斑块组和稳定斑块组未见差异,但均高于对照组;oxLDL 在不稳定斑块组高于稳定斑块组和对照组,稳定斑块组高于对照组(表 2)。

2.3 TC、LDL-C、oxLDL 对斑块稳定性的诊断价值

运用 ROC 曲线来探讨 TC、LDL-C、oxLDL 对斑块稳定性的诊断价值。采用 *Z* 检验分别对 oxLDL、TC、LDL-C 指标诊断曲线下面积与 0.5 进行比较,经计算,oxLDL 所绘制 ROC 曲线下面积为 0.808,有统

表 1 稳定斑块组、不稳定斑块组及对照组一般临床资料比较

Table 1 The comparison of clinical data in the two groups

因素	对照组($n=120$)	稳定斑块组($n=64$)	不稳定斑块组($n=66$)	χ^2/F 值	<i>P</i> 值
男[$n(\%)$]	53(44.2)	27(40.9)	37(57.8)	4.37	0.112
吸烟[$n(\%)$]	13(10.8)	8(12.1)	13(20.3)	3.36	0.186
高血压[$n(\%)$]	85(70.8)	54(81.8)	46(71.9)	2.87	0.238
糖尿病[$n(\%)$]	30(25.0)	27(40.9)	19(29.7)	5.11	0.078
年龄(岁)	70.0 ± 7.3	75.0 ± 8.9	74.0 ± 8.8	9.81	0.101

表 2 稳定斑块组、不稳定斑块组及对照组的 TC、LDL-C 与 oxLDL 水平比较

Table 2 The comparison of TC, LDL-C, oxLDL in three groups

指标	对照组(n=120)	稳定斑块组(n=64)	不稳定斑块组(n=66)	F 值	P 值
TC	4.93 ± 0.58	4.84 ± 0.60	5.31 ± 0.82 **	10.30	< 0.001
LDL-C	2.74 ± 0.34	2.98 ± 0.57 *	3.06 ± 0.42 *	13.65	< 0.001
oxLDL	1.48 ± 0.36	2.16 ± 0.41 *	2.66 ± 0.39 **	213.11	< 0.001

与正常组块稳定相比, *P < 0.05; 与稳定斑块相比, **P < 0.05。

计学意义(P < 0.001), 说明该指标对于斑块稳定性的变化情况有着较高的诊断价值; TC 所绘制 ROC 曲线下面积为 0.653, 虽然有统计学意义(P=0.003), 但是该指标与 oxLDL 相比价值较低; LDL-C 所绘制 ROC 曲线下面积为 0.580, 无统计学意义(P=0.118, 图 1)。

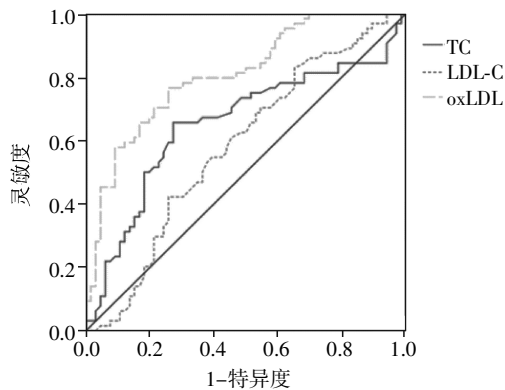


图 1 TC、LDL-C、oxLDL 对斑块稳定性诊断的 ROC 曲线

Figure 1 The area under ROC curves(AUR) for TC, LDL-C, oxLDL in predicting the stability of plaque

3 讨论

动脉粥样硬化斑块的发生、发展是复杂的多因素参与的病理生理过程, 为动脉壁细胞、细胞外基质、血液成分(单核细胞、血小板及低密度脂蛋白)、局部血流动力学、环境及遗传等诸多因素相互作用引起动脉机械性狭窄的病理过程, 具体涉及到动脉血管内皮细胞的损伤, 脂质的浸润, 单核细胞、巨噬细胞吞噬脂质转变为泡沫细胞等病理反应, 而对血管损伤后的修复反应亦参与了动脉粥样硬化斑块的发生和发展, 肺炎支原体、幽门螺杆菌、肺炎衣原体、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等病原微生物可引起血管的损伤所致的修复及炎症反应, 参与了动脉粥样硬化斑块的形成和斑块的破裂过程^[1]。Golledge 等^[2]研究发现斑块内炎症反应是造成动脉粥样硬化斑块不稳定的重要原因, 纤维帽中炎症细胞的数量与斑块的失稳定性明显相关。动脉粥样硬化斑块由稳定转为不稳定, 继而破裂导致血栓形成是 AS 急性并发症特别是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)

的重要原因^[3-4]。目前已有斑块检测方法有血管内超声、血管内窥镜、多层螺旋计算机断层成像、核磁共振技术等, 但因其价格较高、操作技术要求高等原因难以广泛开展^[5]。因此, 寻找更为简便有效的检测方法, 尽早识别动脉粥样硬化斑块及其稳定性, 对临床上有效预测心血管事件的发生显得尤其重要。

oxLDL 可降低抗凝血和纤溶活性, 促进血小板黏附, 并影响血管舒张功能^[6]。以上一系列机制最终指向内皮功能障碍, 而这正是动脉粥样硬化的直接原因。现认为 oxLDL 是一种重要的抗原, 刺激机体产生抗体后与之结合形成抗原抗体复合物后促进巨噬细胞通过清道夫受体、Fc 受体及非特异性吞噬等多种途径摄取 oxLDL, 从而促进巨噬细胞进一步演变为泡沫细胞。而在人群的研究中 Paim 等^[7-9]学者认为, 血清 oxLDL 水平与动脉粥样硬化性疾病存在相关性, 并且 oxLDL 的作用与久坐行为存在交互作用。Hunt 等^[10]在 2013 年的一项研究中发现, oxLDL 可以使 1 型糖尿病患者发生动脉中内膜增厚的风险增大 2.98 倍, 他们认为 oxLDL 可以作为预测 1 型糖尿病患者颈动脉狭窄的指标, 但是也有一些研究不能确定 oxLDL 在动脉粥样硬化性疾病中这种促进作用。

通过本研究统计学分析发现在稳定斑块组、不稳定斑块组和对照组中, 3 组 oxLDL 水平间均存在显著性差异, 不稳定斑块组的血清 oxLDL 水平最高, 其次是稳定斑块组, 最后是对照组, 提示 oxLDL 对预测粥样斑块的稳定性可能具有一定的价值, 这与之前的研究结果是相符的; 另外不稳定斑块组 TC 水平高于稳定斑块组和对照组, 稳定斑块组和对照组未见差异; LDL-C 水平在不稳定斑块组和稳定斑块组未见差异, 但均高于对照组。在进一步 ROC 诊断试验中, 定量分析了 oxLDL 预测粥样斑块稳定性的价值, 结果显示 oxLDL 对预测斑块稳定性有着一定的价值(AUC 为 0.808); TC 的 AUC 为 0.653, 虽然有统计学意义(P=0.003), 但是该指标与 oxLDL 相比价值较低; LDL-C 的 AUC 为 0.580, 无统计学意义(P=0.118)。

综上所述,血清 oxLDL 水平为颈动脉粥样硬化斑块稳定性的重要危险因素,在预测颈动脉粥样硬化斑块稳定性方面具有一定的预测和诊断意义。本研究因时间有限、样本量小,未能对 oxLDL 的警戒水平进行定值,在今后的研究中将扩大研究对象,使这一指标的合理性得到进一步验证并能应用于门诊和健康人群的筛查。

[参考文献]

- [1] Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, et al. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2): 135-142
- [2] Lund AK, Lucero JA, Harman M, et al. The oxidized low-density lipoprotein receptor mediates vascular effects of inhaled vehicle emissions[J]. *Ame J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(1): 82-91
- [3] Li X, van der Meer JJ, van der Loos CM, et al. Microvascular endoglin (CD105) expression correlates with tissue markers for atherosclerotic plaque vulnerability in an ageing population with multivessel coronary artery disease [J]. *Histopathology*, 2012, 61(1): 88-97
- [4] Ito T, Terashima M, Kaneda H, et al. Acute coronary syndrome by disruption of a computed tomography-derived vulnerable plaque[J]. *International J Cardiol*, 2012, 156(3): e55-e56
- [5] Ramnarine KV, Garrard JW, Dexter K, et al. Shear wave elastography assessment of carotid plaque stiffness; in vitro reproducibility study [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(1): 200-209
- [6] Thelle DS. Cardiovascular risk factors-An aetiologically oriented epidemiologist's perspective [M]. *Oral infections and cardiovascular disease*, Bentham Science Publishers, New York, 2011: 26-34
- [7] Daviglius ML, Talavera GA, Avilés-Santa ML, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds in the United States [J]. *JAMA*, 2012, 308(17): 1775-1784
- [8] Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors [J]. *New Eng J Med*, 2011, 365(20): 1876-1885
- [9] Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(4): 885-904
- [10] Hunt KJ, Baker N, Cleary P, et al. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2): 315-322

[收稿日期] 2015-02-19

**热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!**